Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ ПО ВИЛЬЯМСУ

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Избранные главы 23, 24 и 25
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition







Издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко

Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 23, 24 and 25)

25 лет с Вами
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

**Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски,
П. Рид Ларсен, Генри М. Кроненберг**

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
ПО ВИЛЬЯМСУ

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Избранные главы 23, 24 и 25
из «Williams Textbook of Endocrinology», 13th edition

**Издание на русском языке под редакцией
академика РАН И.И. Дедова,
академика РАН Г.А. Мельниченко**

Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

*Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky,
P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg*
Williams Textbook of Endocrinology
13th edition (Selected chapters 23, 24
and 25)

УДК 616.43/.45-053.2(084.4) 03-МОН-1991
ББК 57.334.151я61
Д38

*Издание осуществлено при финансовой поддержке
Федерального агентства по печати и массовым коммуникациям.*

Научное редактирование перевода:

Дедов Иван Иванович — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России;

Мельниченко Галина Афанасьевна — д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

Д38 **Детская эндокринология** / Ш. Мелмед, К. С. Полонски, П. Р. Ларсен, Г. М. Кроненберг ; пер. с англ. под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. — 848 с. : ил. — (Серия «Эндокринология по Вильямсу»). — DOI: 10.33029/9704-4951-6-PEND-2020-1-848.
ISBN 978-5-9704-4951-6 (рус.)
ISBN 978-0-323-29738-7 (англ.)

В книге представлены главы из фундаментального руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные сложнейшим разделам эндокринологии — детской эндокринологии, болезням эндокринной системы в детском возрасте и изменениям ее работы при соматических заболеваниях в этом возрастном периоде.

Подобно тому, как спираль ДНК вмещает в сжатом виде колоссальную информацию, определяющую все развитие человека, так предстающая перед читателем глава раскрывает в невероятно концентрированной форме все аспекты детской эндокринологии, от фундаментальных генетических механизмов развития патологии эндокринной системы во внутриутробном и детском возрасте до оптимальных на сегодня методов лечения, затрагивая и перспективы развития эндокринной педиатрии. Том содержит новые сведения о мало изученных ранее редких заболеваниях, хорошо иллюстрирован и может стать настольной книгой для многих врачей.

Руководство предназначено врачам-эндокринологам, генетикам, педиатрам, неврологам и онкологам. Оно будет также полезно студентам медицинских вузов, ординаторам, интернам и аспирантам, специализирующимся на лечении заболеваний эндокринной системы у детей и подростков.

УДК 616.43/.45-053.2(084.4)
ББК 57.334.151я61

This edition of **Chapters 23**, **24** and **25** from ***Williams Textbook of Endocrinology***, **13th edition** by **Shlomo Melmed**, **Kenneth S. Polonsky**, **P. Reed Larsen**, and **Henry M. Kronenberg** is published by arrangement with Elsevier, Inc.

Данное издание содержит **главы 23**, **24** и **25** оригинального издания ***Williams Textbook of Endocrinology***, **13th edition** by **Shlomo Melmed**, **Kenneth S. Polonsky**, **P. Reed Larsen**, and **Henry M. Kronenberg**.
Опубликовано по согласованию с Elsevier, Inc. Все права защищены.

Предупреждение. Знания и практический опыт в области эндокринологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям, помимо этой книги, обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, чтобы уточнить рекомендуемую дозу, способ и продолжительность применения, а также определить противопоказания. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, выбор дозировки и оптимальной схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате любого использования материала, содержащегося в этой книге, или в связи с ним.

ISBN 978-5-9704-4951-6 (рус.)
ISBN 978-0-323-29738-7 (англ.)

© 2016 by Elsevier, Inc. All rights reserved
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», перевод на русский язык, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие к изданию на русском языке ... 6
Предисловие к изданию на английском языке ... 8
Авторы ... 9
Список сокращений и условных обозначений ... 16

Глава 1. Нарушения формирования пола, выявляемые в детском возрасте ... 19
Основные положения ... 19
Развитие репродуктивной системы ... 20
Нарушения (отклонения) формирования пола ... 47
Диагностика и лечение при нарушениях формирования пола ... 115

Глава 2. Нормальный и патологический рост у детей ... 157
Основные положения ... 157
Нормальный рост ... 157
Эндокринная регуляция роста ... 171
Патологические основы задержки роста ... 205
Патологические основы ускоренного роста ... 249
Наблюдение и лечение при аномалиях роста ... 253

Глава 3. Физиология пубертата и нарушения полового созревания ... 393
Основные положения ... 393
Нарушения со стороны плода, приводящие к развитию заболеваний во взрослом возрасте ... 396
Определение возраста полового созревания и менархе ... 397
Вторичные половые признаки и физические изменения в пубертатном периоде ... 411
Анатомия, функционирование центральной нервной системы, психологические изменения и данные электроэнцефалографии в пубертатном периоде ... 439
Гормональные и метаболические изменения в пубертатном периоде ... 446
Центральная нервная система и половое созревание ... 463
Андрогены надпочечников и адренархе ... 500
Нарушения полового созревания ... 505

Справочник лекарственных средств, упоминаемых в книге ... 693

Предметный указатель ... 833

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА РУССКОМ ЯЗЫКЕ

Уважаемый читатель!

Эндокринная система, наряду с нервной и иммунной, входит в триаду глобальных регуляторных систем организма. Все ключевые жизненные процессы относят к компетенции гормонов: клеточная пролиферация, регенерация органов и тканей, рост, интеллектуальное и половое развитие, иммунитет, репродуктивная система, реализация генотипа в фенотип протекают под эгидой эндокринной системы.

Буквально каждый день приносит новые открытия в эндокринологии, и давно уже эндокринолог престал быть «специалистом по редким болезням», как в начале XX века, а стал, по сути, специалистом с по-настоящему холистическим, цельным взглядом на здорового и больного человека в различные периоды его жизни.

С помощью широчайшей палитры этих «красок»-гормонов сегодня можно «вылепить» практически любой образ; обеспечить гипофизарному карлику нормальный рост и развитие, управлять половым диморфизмом, сотворить ятрогенный синдром Кушинга или тиреотоксикоз и т.д.

Эндокринология — одна из самых точных медицинских дисциплин. Она удивительным образом сочетает как яркие клинические проявления заболевания (делающие диагноз нередко очевидным с первого взгляда на человека), так и необходимость убедительного подтверждения этого диагноза определением в тех или иных биологических жидкостях пациента обязательных гормональных и метаболических параметров, зачастую в нано- и микроколичествах.

Прошедшие годы изменили само представление о работе эндокринолога, включив в его поле зрения, например, костную систему не только как орган-мишень для гормонов, но и как полноправную железу внутренней секреции, и желудочно-кишечный тракт (по удивительному прозрению гения, впервые слово «гормон» Старлинг употребил, характеризуя продукт желудочно-кишечного тракта, предвидя практически за век появление новой группы гормонов — инкретинов и выяснение механизма регуляции продукции инсулина с помощью гастроинтестинальных гормонов). Гормоны эндотелия и жировой ткани становятся зоной пристального изучения в эндокринологии.

Все эти новейшие данные включены в 13-е издание «Эндокринологии по Вильямсу» на английском языке — настольной книги каждого эндокринолога мира. Для нас большая честь представить вашему вниманию русский перевод отдельных глав этого фундаментального труда. Многие поколения врачей всех специальностей обращаются к нему ежедневно как к основной справочной литературе по всем вопросам, связанным не только с физиологией и патофизиологией, клиническими проявлениями и методами диагностики первичных эндокринопатий, но и с эндокринными проявлениями соматических заболеваний, психических нарушений, болезней репродуктивной системы, с физиологическими и патологическими изменениями в эндокринной сфере при беременности, родах, старении, тяжелых неэндокринных заболеваниях, последствиях лечения и со многими другими проблемами, возникающими во врачебной практике.

Этот уникальный справочный и обучающий материал непрерывно пополняется и интегрируется с уже имеющимися сведениями, и каждое издание обновляется в соответствии с полученными новыми данными, при этом сохраняются удивительная четкость изложения и стремление сделать даже самую сложную информацию доступной для практического врача.

Неизбежное при переводе на русский язык расширение объема издания стало одной из основных причин решения выпустить его в ином, отличном от оригинала

https://t.me/medicina_free

формате (в виде серии книг), что, по нашему мнению, сделает чтение более удобным. Важным дополнением нового издания на русском языке является перевод глав, посвященных влиянию гормонов на спортивные результаты, а также влиянию спорта на здоровье.

Разумеется, перевод такого фундаментального труда не может не иметь технических погрешностей и неточностей, и участники проекта будут благодарны за полученные замечания и уточнения. Мы надеемся, что и студент-медик, и врач любой специальности найдут на страницах книги важную информацию.

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф. *И.И. Дедов*

Акад. РАН, д-р мед. наук, проф. *Г.А. Мельниченко*

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕДИСЛОВИЕ К ИЗДАНИЮ НА АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКЕ

Редакторская коллегия рада предложить вашему вниманию 13-е издание руководства «Эндокринология по Вильямсу», выпущенное к 65-й годовщине с момента выхода первого издания этой книги. В этом новом издании мы стремимся решить ту исходную задачу, которая стояла перед Робертом Вильямсом в 1950 г.: выпустить «сжатое и авторитетное издание, посвященное ведению пациентов с клиническими эндокринопатиями, на основе фундаментальной информации, полученной в ходе химических и физиологических исследований». По прошествии десятилетий наши знания обогатились данными генетики, молекулярной биологии, клеточной биологии и демографии, благодаря которым мы лучше понимаем патогенез и особенности ведения пациентов с эндокринными заболеваниями. Данное руководство предназначено стать надежным компасом в море информации, которая непрерывно обновляется в результате новых медицинских достижений и прогрессирования медицинской науки в наше время. Перед нами стоит задача, сохраняя сжатую и дидактичную форму изложения, доступно и подробно обсудить все важные вопросы эндокринологии.

Поскольку перед нами стоит такая цель, мы снова собрали группу высококлассных специалистов в своих областях, каждый из которых привнес свой уникальный опыт для того, чтобы мы смогли синтезировать их знания по каждой области. В это издание мы добавили несколько новых глав по эндокринной генетике и здоровью населения, а также ряд новых авторов представили свежий взгляд на быстро развивающиеся области эндокринологии. Благодаря этому мы сможем отразить в книге те изменения, которые наблюдаются в эндокринологической практике сегодня. Каждый раздел был существенно пересмотрен и обновлен, в него добавлена наиболее актуальная информация для наших читателей.

Мы глубоко признательны сотрудникам наших подразделений, включая Линн Моултон (Lynn Moulton), Грейс Лабрадо (Grace Labrado) и Шерон Сейн (Sharon Sain), за их усилия в создании этой книги. Мы также благодарим наших коллег из Elsevier — Хелен Капрари (Helene Caprari), Маргарет Нелсон (Margaret Nelson), Дженнифер Элерс (Jennifer Ehlers) и Шерон Корелл (Sharon Corell) — за высокопрофессиональную организацию всего процесса выпуска руководства. Эта финальная версия увидела свет благодаря их знаниям и навыкам в мире издания медицинской литературы. Мы уверены, что благодаря нашим совместным усилиям мы сможем достигнуть тех высоких стандартов, которые были заданы предыдущими изданиями, из-за которых руководство «Эндокринология по Вильямсу» стало классикой для всех, кто интересуется этой наукой.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

АВТОРЫ

Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann), MB, MD, PhD
Wellcome Trust Senior
Fellow in Clinical Science
UCL Institute of Child Health
Honorary Consultant in Pediatric
Endocrinology
Great Ormond Street Hospital
NHS Foundation Trust
London, Great Britain

Ллойд П. Аело (Lloyd P. Aiello), MD, PhD
Professor
Ophthalmology
Harvard Medical School
Director
Beetham Eye Institute
Joslin Diabetes Center
Boston, Massachusetts

Эрик К. Александер (Erik K. Alexander), MD
Physician and Associate Professor of Medicine
Brigham and Women's Hospital and Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

Ребекка Х. Аллен (Rebecca H. Allen), MD, MPH
Assistant Professor
Obstetrics and Gynecology
The Warren Alpert Medical School of Brown
University
Providence, Rhode Island

Дэвид Альтшулер (David Altshuler), MD, PhD
Deputy Director and Chief Academic Officer
Broad Institute of Harvard and MIT
Professor of Biology (Adjunct)
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts
Professor of Genetics and of Medicine
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Марк С. Андерсон (Mark S. Anderson), MD, PhD
Professor
Director
UCSF Medical Scientist Training Program
Robert B. Friend and Michelle M. Friend
Endowed Chair in Diabetes Research
University of California San Francisco
Diabetes Center
San Francisco, California

Марк Э. Аткинсон (Mark A. Atkinson), PhD
American Diabetes Association Eminent
Scholar for Diabetes Research
Pathology and Pediatrics
Jeffrey Keene Family Professor
Director
UF Diabetes Institute
The University of Florida
Gainesville, Florida

Ребекка С. Бан (Rebecca S. Bahn), MD
Professor of Medicine
Endocrinology, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Дженнифер М. Баркер (Jennifer M. Barker), MD
Associate Professor
Pediatrics
University of Colorado
Aurora, Colorado

Розмари Бессон (Rosemary Basson, MD, FRCP(UK))
Clinical Professor
Psychiatry
Obstetrics and Gynecology
University of British Columbia
Vancouver, British Columbia, Canada

Сара Л. Берга (Sarah L. Berga), MD
Professor and Chair of OB/GYN
Vice President of Women's Health
Associate Dean of Women's Health Research
Obstetrics and Gynecology
Wake Forest School of Medicine and Wake
Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Шалендер Басин (Shalender Bhasin), MD
Research Program in Men's Health: Aging and
Metabolism
Brigham and Women's Hospital Harvard
Medical School
Boston, Massachusetts

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Морис Дж. Бирнбаум (Morris J. Birnbaum), MD, PhD
Senior Vice President and Chief Scientific Officer
CVMED
Pfizer, Inc.
Cambridge, Massachusetts

Деннис М. Блэк (Dennis M. Black), PhD
Professor
Epidemiology and Biostatistics
University of California, San Francisco
San Francisco, California

Анирбан Боуз (Anirban Bose), MD
Associate Professor of Medicine
Nephrology
University of Rochester Medical Center
Rochester, New York

Эндрю Дж. М. Боултон (Andrew J. M. Boulton), MD, FACP, FRCP
Professor
Centre for Endocrinology and Diabetes
University of Manchester
Manchester, Great Britain
Visiting Professor
Endocrinology, Metabolism, and Diabetes
University of Miami
Miami, Florida

Глен Д. Браунштейн (Glenn D. Braunstein), MD
The James R. Klinenberg, MD, Professor of Medicine
Vice President for Clinical Innovation
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Уильям Дж. Бремнер (William J. Bremner), MD, PhD
Professor and Chair
Robert G. Petersdorf Endowed Chair
Medicine
University of Washington School of Medicine
Chair
Medicine
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington

Грегори А. Брент (Gregory A. Brent), MD
Professor
Medicine and Physiology
David Geffen School of Medicine at UCLA
Chair
Medicine
VA Greater Los Angeles Healthcare System
Los Angeles, California

Ф. Ричард Брингхарст (F. Richard Bringhurst), MD
Physician
Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Майкл Браунли (Michael Brownlee), MD
Anita and Jack Saltz Chair in Diabetes Research
Associate Director for Biomedical Sciences
Einstein Diabetes Research Center
Professor of Medicine and Pathology
Albert Einstein College of Medicine
Bronx, New York

Сердар И. Булун (Serdar E. Bulun), MD
John J. Sciarra Professor of Obstetrics and Gynecology
Chair
Obstetrics and Gynecology
Northwestern University
Feinberg School of Medicine
Chicago, Illinois

Чарльз Ф. Бурант (Charles F. Burant), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Дэвид А. Бушински (David A. Bushinsky), MD
Professor
Medicine, Pharmacology, and Physiology
University of Rochester
Rochester, New York

Роджер Д. Кон (Roger D. Cone), PhD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science
Professor and Chairman
Molecular Physiology and Biophysics
Director
Vanderbilt Institute for Obesity and Metabolism
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Дэвид У. Кук (David W. Cooke), MD
Associate Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

Марк И. Купер (Mark E. Cooper), MB BS, PhD, FRACP
Deputy Director and Chief Scientific Officer
Baker IDI Heart and Diabetes Institute
Melbourne, Victoria, Australia

Филип И. Краер (Philip E. Cryer), MD
Irene E. and Michael M. Karl
Professor of Endocrinology and Metabolism in Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Меул Т. Даттани (Mehul T. Dattani), MBBS, DCH, FRCPCH, FRCP, MD
Professor
Developmental Endocrinology Research Group
UCL Institute of Child Health
London, Great Britain

Терри Ф. Дэвис (Terry F. Davies), MD, FRCP
Baumritter Professor of Medicine
Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases
Icahn School of Medicine at Mount Sinai
New York, New York
Director
Section of Endocrinology and Metabolism
James J. Peters VA Medical Center
Bronx, NY

Франциско Дж. А. Де Паула (Francisco J. A. de Paula), MD, PhD
Associate Professor
Internal Medicine
Ribeirão Preto Medical School
University of São Paulo
Ribeirao Preto, São Paulo, Brazil

Мэри Б. Демай (Marie B. Demay), MD
Professor of Medicine
Endocrine Unit
Harvard Medical School
Physician
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Сара А. ДиВалл (Sara A. DiVall), MD
Assistant Professor
Pediatrics
The Johns Hopkins University
Baltimore, Maryland

Джоэл К. Элмквист (Joel K. Elmquist), DVM, PhD
Professor and Director
Division of Hypothalamic Research
Internal Medicine and Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas
Dallas, Texas

Себастьяно Филетти (Sebastiano Filetti), MD
Professor of Internal Medicine
Internal Medicine
Sapienza Universita' di Roma
Chief
Internal Medicine
Policlinico Umberto I
Rome, Italy

Эвелин Ф. Джеверс (Evelien F. Gevers), MD, PhD
Barts Health NHS Trust
Royal London Hospital
Queen Mary University
William Harvey Research Institute
London, Great Britain

Эцио Гиго (Ezio Ghigo), MD
Professor
Division of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

Энн К. Голдберг (Anne C. Goldberg), MD
Associate Professor of Medicine
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Айра Дж. Голдберг (Ira J. Goldberg), MD
Director
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
New York University Langone Medical Center
New York, New York

https://t.me/medicina_free

Питер А. Готлиб (Peter A. Gottlieb), MD
Departments of Pediatrics and Medicine
Barbara Davis Center
University of Colorado School of Medicine
Aurora, Colorado

Стивен К. Гринспун (Steven K. Grinspoon), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Program In Nutritional Metabolism
Massachusetts General Hospital
Co-Director
Nutrition Obesity Research Center at Harvard University
Boston, Massachusetts

Мелвин М. Грумбах (Melvin M. Grumbach), MD, DM Hon causa (Geneva), D Hon causa (Rene Descartes, Paris 5), D Hon causa (Athens)
Edward B. Shaw Distinguished Professor of Pediatrics and Emeritus Chairman
Pediatrics
University of California San Francisco
Attending Physician
Pediatrics
University of San Francisco Medical Center
University of California
San Francisco Children's Hospital
San Francisco, California

Йен Д. Хей (Ian D. Hay), MD, PhD
Professor of Medicine
Internal Medicine
The Dr. R.F. Emslander Professor of Endocrine Research
Endocrinology
Consultant in Endocrinology
Internal Medicine
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Френсис Дж. Хейес (Frances J. Hayes), MB, BCh, BAO
Clinical Director
Reproductive Endocrine Associates
Co-Director
Turner Syndrome Clinic
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Марта Хики (Martha Hickey), BA(Hons), MSc, MBChB, FRCOG, FRANZCOG, MD
Professor of Obstetrics and Gynaecology
University of Melbourne
Head of Menopause Unit
Gynaecology
The Royal Women's Hospital
Melbourne, Victoria, Australia

Джоэл Н. Хиршхорн (Joel N. Hirschhorn), MD, PhD
Concordia Professor
Department of Pediatrics
Professor
Department of Genetics
Boston Children's Hospital/Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Senior Associate Member
Broad Institute
Cambridge, Massachusetts

Кен К. И. Хо (Ken K. Y. Ho), FRACP, FRCP (UK), MD
Professor of Medicine
University of Queensland
Chair
Centres for Health Research
Princess Alexandra Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

Юэн А. Хьюз (Ieuan A. Hughes), MA, MD, FRCP, FRCP(C), FRCPCH F Med Sci
Emeritus Professor of Paediatrics
University of Cambridge
Honorary Consultant Paediatrician
Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
Cambridge, Great Britain

Урсула Кайзер (Ursula Kaiser), MD
Chief
Division of Endocrinology
Medicine
Brigham and Women's Hospital
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Эндрю М. Кауниц (Andrew M. Kaunitz), MD
Professor and Associate Chairman
Obstetrics and Gynecology
University of Florida
College of Medicine, Jacksonville
Jacksonville, Florida

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Сэмюэль Клейн (Samuel Klein), MD, MS
William H. Danforth Professor of Medicine and Nutritional Science
Internal Medicine
Director
Center for Human Nutrition
Director
Center for Applied Research Sciences
Chief
Division of Geriatrics and Nutritional Science
Internal Medicine
Washington University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Дэвид Клейнберг (David Kleinberg), MD
Chief of Endocrinology
Veterans Administration Medical Center
Department of Medicine
New York University
New York, New York

Генри М. Кроненберг (Henry M. Kronenberg), MD
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Chief
Endocrine Unit
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

Стивен В. Дж. Ламбертс (Steven W. J. Lamberts), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
Erasmus Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

Фабио Ланфранко (Fabio Lanfranco), MD, PhD
Division of Endocrinology, Diabetology, and Metabolism
Department of Medical Sciences
University of Turin
Turin, Italy

П. Рид Ларсен (P. Reed Larsen), MD, FRCP
Professor of Medicine
Harvard Medical School
Senior Physician
Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Питер Лорберг (Peter Laurberg), MD
Professor of Endocrinology and Internal Medicine
Endocrinology Clinical Medicine
Aalborg University Hospital
Aalborg, Denmark

Митчелл А. Лазар (Mitchell A. Lazar), MD, PhD
Sylvan Eisman Professor of Medicine
Institute for Diabetes, Obesity, and Metabolism
Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Линн Лорио (Lynn Loriaux), MD, PhD
Professor
Internal Medicine
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

Малколм Дж. Лоу (Malcolm J. Low), MD, PhD
Professor
Molecular and Integrative Physiology
Department of Internal Medicine
Division of Metabolism, Endocrinology, and Diabetes
University of Michigan Medical School
Ann Arbor, Michigan

Эмит Р. Маджитиа (Amit R. Majithia), MD
Assistant Professor in Medicine
Endocrine Division
Massachusetts General Hospital
Instructor
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Стефен Дж. Маркс (Stephen J. Marx), MD
Chief
Genetics and Endocrinology
National Institute of Diabetes, Digestive, and Kidney Diseases
Bethesda, Maryland

Элвин М. Матсумото (Alvin M. Matsumoto), MD
Professor
Medicine
University of Washington School of Medicine
Associate Director
Geriatric Research

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Education and Clinical Center
VA Puget Sound Health Care System
Seattle, Washington

Шломо Мелмед (Shlomo Melmed), MBChB, MACP
Professor of Medicine
Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty
Cedars-Sinai Medical Center
Los Angeles, California

Ребека Д. Монк (Rebeca D. Monk), MD
Associate Professor of Medicine
Nephrology
Program Director
Nephrology Fellowship
University of Rochester
Rochester, New York

Роберт Д. Мюррей (Robert D. Murray), MD
Consultant Endocrinologist and Honorary Clinical Associate Professor
Department of Endocrinology
Leeds Teaching Hospitals NHS Trust
Leeds, Great Britain

Джон Д.К. Ньюэлл-Прайс (John D. C. Newell-Price), MA, PhD FRCP
Reader in Endocrinology
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

Джошуа Ф. Нитсше (Joshua F. Nitsche), MD, PhD
Obstetrics and Gynecology
Maternal Fetal Medicine
Wake Forest School of Medicine and Wake Forest Baptist Medical Center
Winston-Salem, North Carolina

Кьелл Эберг (Kjell Öberg, MD, PhD)
Professor
Endocrine Oncology
University Hospital
Uppsala, Sweden
Adjunct Professor
Surgery
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee

Джордж Плацки (Jorge Plutzky), MD
Director
The Vascular Disease Prevention Program
Co-Director
Preventive Cardiology
Brigham and Women's Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Кеннет С. Полонски (Kenneth S. Polonsky), MD
Richard T. Crane Distinguished Service Professor
Dean of the Division of the Biological Sciences and the Pritzker School of Medicine
Executive Vice President for Medical Affairs
The University of Chicago
Chicago, Illinois

Салли Радовик (Sally Radovick), MD
The Johns Hopkins University School of Medicine
The Johns Hopkins Hospital
Baltimore, Maryland

Алан Г. Робинсон (Alan G. Robinson), MD
Associate Vice Chancellor
Senior Associate Dean
Distinguished Professor of Medicine
David Geffen School of Medicine at UCLA
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Йоханнес А. Ромин (Johannes A. Romijn), MD, PhD
Professor of Medicine
Academic Medical Center
University of Amsterdam
Amsterdam, The Netherlands

Клиффорд Дж. Розен (Clifford J. Rosen), MD
Center for Clinical and Translational Research
Maine Medical Center Research Institute
Scarborough, Maine

Доменико Сальваторе (Domenico Salvatore), MD, PhD
Clinical Medicine and Surgery
University of Naples "Federico II"
Naples, Italy

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Мартин-Джин Шлумбергер (Martin-Jean Schlumberger), MD
Professor of Oncology
Université Paris Sud
Chair
Nuclear Medicine and Endocrine Oncology
Institut Gustave Roussy
Villejuif, France

Клэй Ф. Семенкович (Clay F. Semenkovich), MD
Herbert S. Gasser Professor
Chief
Division of Endocrinology, Metabolism, and Lipid Research
Washington University
St. Louis, Missouri

Патрик М. Сласс (Patrick M. Sluss), PhD
Associate Director
Clinical Pathology Core
Pathology Service
Massachusetts General Hospital
Associate Professor
Pathology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Пол М. Стюарт (Paul M. Stewart), MD, FRCP, F Med Sci
Dean and Professor of Medicine
University of Leeds
Leeds, Great Britain

Кристиан Дж. Страсбургер (Christian J. Strasburger), MD
Department of Medicine
Division of Clinical Endocrinology
Charité Campus Mitte
Berlin, Germany

Дэннис М. Стайн (Dennis M. Styne), MD
Yocha Dehe Chair of Pediatric Endocrinology
Professor
Pediatrics
University of California
Sacramento, California

Анневик В. Ван ден Бельд (Annewieke W. van den Beld), MD, PhD
Internal Medicine
Groene Hart Hospital
Gouda, The Netherlands

Адриан Велла (Adrian Vella), MD
Professor of Medicine
Endocrinology and Metabolism
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Джозеф Г. Вербалис (Joseph G. Verbalis), MD
Professor
Medicine
Georgetown University
Chief
Endocrinology and Metabolism
Georgetown University Hospital
Washington, DC

Аарон И. Виник (Aaron I. Vinik), MD, PhD
Professor of Medicine, Pathology, and Neurobiology
Director of Research and Neuroendocrine Unit
Strelitz Diabetes Center
Internal Medicine
Eastern Virginia Medical School
Norfolk, Virginia

Энтони П. Витмэн (Anthony P. Weetman), MD, DSc
Professor of Medicine
Human Metabolism
University of Sheffield
Sheffield, Great Britain

Сэмьюэл Э. Уэллс-младший (Samuel A. Wells, Jr.), MD
Senior Investigator
Cancer Genetics Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Вильям Ф. Янг-младший (William F. Young, Jr.), MD, MSc
Professor of Medicine
Tyson Family Endocrinology Clinical Professor
Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition
Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

♠ — торговое наименование лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция
℘ — лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АМГ — антимюллеров гормон
АТФ — аденозинтрифосфат
БКЯ — болезнь Крейтцфельдта–Якоба
БСГР — белок, связывающий гормон роста
ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВЭЖХ — высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК — γ-аминомасляная кислота
ГДФ — гуанозиндифосфат
ГЗР — генетическая задержка роста
ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
ГР — гормон роста
ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа
ГТФ — гуанозинтрифосфат
ДГР — дефицит гормона роста
ДГТ — дигидротестостерон
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
ЗВУР — задержка внутриутробного развития
ИГГ — изолированный гипогонадотропный гипогонадизм
ИДГР — изолированный дефицит гормона роста
ИЗР — идиопатическая задержка роста
ИЗСД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИМТ — индекс массы тела
ИРФ — инсулиноподобный фактор роста
ИРФСБ — белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста
КДГГ — комбинированный дефицит гормонов гипофиза
КЗПС — конституциональная задержка полового созревания
КЗРР — конституциональная задержка роста и развития
КЛС — кислотная лабильная субъединица
КТ — компьютерная томография
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛГРГ — ЛГ-рилизинг-рогмон (рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона)
МДЛ — мезомелическая дисплазия Лангера
микроРНК — малые некодирующие молекулы рибонуклеиновой кислоты
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
МРГВ — маленькие размеры для гестационного возраста
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
МРТ — магнитно-резонансная томография
НАДФ — никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НФП — нарушения формирования пола
ПАР — псевдоаутосомный регион

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПГК — примордиальные герминативные клетки
ПГП — псевдогипопаратиреоз
ППС — преждевременное половое созревание
ПРЛ — пролактин
ПСР — пиковая скорость роста
РГГР — рилизинг-гормон гормона роста
РНК — рибонуклеиновая кислота
рчИФР — рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста
СБВ — синдром Беквита–Видеманна
СНА — синдром нечувствительности к андрогенам
СПВ — синдром Прадера–Вилли
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СПМП — синдром персистирующих мюллеровых протоков
СПНА — синдром полной нечувствительности к андрогенам
СРС — синдром Рассела–Сильвера
СТ — синдром Тернера
СЧНА — синдром частичной нечувствительности к андрогенам
T_4 — тироксин
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХС — хорионический соматомаммотропин
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
AMHR2 (от англ. Antimüllerian hormone type 2 receptor) — рецептор антимюллерова гормона 2-го типа
AR (от англ. androgen receptor) — андрогеновый рецептор
CDC (от англ. Centers for Disease Control) — центры по контролю заболеваемости
CHARGE [от англ. coloboma, heart defect, atresia chonanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies (deafness)] — колобома, порок сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития, гипоплазия половых органов, аномалии уха (глухота)
DHH (от англ. Desert hedgehog) — протеин «пустынный еж»
ERK (от англ. extracellular-regulated kinase) — экстрацеллюлярно-регулируемая киназа
FDA (от англ. Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США
FGF (от англ. Fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов
HMG (от англ. high-mobility group) — группа высокоподвижных белков
HSD (от англ. Hydroxysteroid dehydrogenase) — гидроксистероид-дегидрогеназа
ICR (от англ. Imprinting control regions) — регион контроля импринтинга
Ig — иммуноглобулин
IRS (от англ. Insulin receptor substrate) — субстрат инсулинового рецептора
INSL3 (от англ. insulin-like 3) — инсулиноподобный белок 3
IQ (от англ. Intelligence quotient) — коэффициент интеллектуальности
JAK (от англ. Janus kinase) — Янус-киназа
KIGS (от англ. Pharmacia Kabi International Growth Study) — международное исследование роста компании «Фармация Каби»
LBM (от англ. Lean body mass) — безжировая масса тела
M6P (от англ. mannose-6-phosphate) — манноза-6-фосфат
NCGS (от англ. Genentech National Cooperative Growth Study) — национальное кооперативное исследование роста компании «Генентех»

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

NCHS (от англ. National Center for Health Statistics) — Национальный центр статистики здравоохранения
NMDA (от англ. N-methyl-D-aspartate) — N-метил-D-аспартат
OMIM (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man) — онлайн-каталог генетических маркеров (менделевского наследования) у человека
SD (от англ. Standard deviation) — стандартное отклонение
SDS (от англ. Standard deviation scores) — число стандартных отклонений
SF1 (от англ. Steroidogenic factor 1) — стероидогенный фактор 1
StAR (от англ. Steroidogenic acute regulatory protein) — стероидогенный острый регуляторный белок
T_4 — тироксин
TeBG (от англ. testosterone-binding globulin) — глобулин, связывающий тестостерон
WAGR (от англ. Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities, and mental retardation) — синдром, включающий опухоль Вильмса, аниридию, мочеполовые аномалии и задержку психического развития

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Глава 1

Нарушения формирования пола, выявляемые в детском возрасте

ДЖОН Ц. АЧЕРМАНН, ЮЭН А. ХЬЮЗ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Несмотря на то что с нарушениями формирования пола (НФП) в разные возрастные периоды могут сталкиваться различные медицинские работники, детские и взрослые эндокринологи играют центральную роль в диагностике, лечении и оказании помощи пациентам с данной патологией.
- НФП — большая группа заболеваний различной этиологии. Понимание биологических основ полового развития и стероидогенеза может способствовать объяснению причин этих состояний.
- Постановка точного диагноза важна для объяснения причин развития специфических состояний, выявления ассоциированных симптомов, оценки эндокринного статуса и онкологического риска, а также для консультирования семей о принципах наследования заболевания. В некоторых ситуациях диагноз может повлиять на выбор половой принадлежности.
- Комплекс специальных биохимических анализов и генетических исследований может способствовать уточнению диагноза при большинстве нарушений стероидогенеза. В настоящее время генетический диагноз у детей с дисгенезией гонад устанавливают менее чем в половине случаев.
- Мультидисциплинарный командный подход служит ключевым методом сопровождения пациента с момента диагностики на протяжении дальнейшей жизни. Опытный психолог или врач смежной специальности может оказать помощь семьям и молодым людям в первые годы заболевания, а также при переходе во взрослую жизнь. Группы поддержки также играют важную роль.
- Часть НФП манифестирует в подростковом или даже взрослом возрасте. Взрослые эндокринологи играют очень важную роль в лечении молодых людей, у которых заболевание диагностируют во взрослом возрасте, а также в длительном наблюдении за пациентами с НФП, диагностированными в детстве. Поддержка и доверие очень важны.

НФП (или отклонения) представляют собой широкий спектр состояний, проявляющихся на разных этапах жизни, с которыми могут сталкиваться различные медицинские работники. В неонатальный период приблизительно 1 из 4500 новорожденных имеет неправильное (бисексуальное) строение половых органов и не может быть однозначно отнесен к мужскому или женскому полу без дальнейшего наблюдения специалистов и обследования. Однако НФП могут проявляться и по-другому, например в виде (1) несоответствия кариотипа и фенотипа в перинатальном периоде; (2) двусторонней грыжи и ассоциированных синдромальных состояний (например, патологии почек) в детстве; (3) вирилизации, отсутствия полового созревания или первичной аменореи в подростковом периоде; (4) бесплодия во взрослой жизни.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В связи с этим в диагностику и лечение НФП могут быть вовлечены различные медицинские работники, которые должны знать об этих состояниях, их клинических проявлениях и принципах лечения [1, 2].

Для диагностики и лечения НФП необходима мультидисциплинарная команда специалистов, опытных в ведении подобных заболеваний [2, 3]. Детский эндокринолог играет ключевую роль в этой команде в детском и подростковом периоде, тогда как взрослые эндокринологи должны быть вовлечены в лечение с момента перехода пациента во взрослую жизнь для решения таких долгосрочных вопросов, как заместительная гормональная терапия и профилактика остеопороза. Становится все более и более очевидным, что, кроме помощи урологов, гинекологов, биохимиков и генетиков, людям с НФП и их семьям в важные моменты жизни необходима опытная психологическая поддержка. Пациенты с НФП все еще подвергаются стигматизации. В прошлом десятилетии произошли изменения в терминологии и отношении к проблеме (табл. 1.1), но это постоянно развивающаяся область, и, чтобы определить лучшие способы оказания помощи пациентам на локальном и национальном уровнях, особенно важно сотрудничество с группами поддержки и сообществом пациентов с НФП.

Таблица 1.1. Новая номенклатура после пересмотра

Предыдущий термин	Предлагаемый термин
Гермафродитизм	НФП
Мужской псевдогермафродитизм	НФП, 46XY
Недостаточная вирилизация у мужчины XY	
Недостаточная маскулинизация у мужчины XY	
Женский псевдогермафродитизм	НФП, 46XX
Вирилизация у женщины XX	
Маскулинизация у женщины XX	
Истинный гермафродитизм	Овотестикулярные НФП
XX-мужчина или XX-противоположный пол	Тестикулярные НФП, 46,XX
XY-противоположный пол	Полная дисгенезия гонад, 46,XY

Примечание. Воспроизведено с разрешения Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. Consensus statement of intersex disorders // Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. P. 554–562.

В соответствии с предыдущими изданиями этого учебника в данной главе сначала будет описано развитие репродуктивной системы, затем представлен обзор ряда состояний, которые можно отнести к НФП, и наконец будут рассмотрены подходы к диагностике и лечению НФП в различные возрастные периоды [4].

РАЗВИТИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Развитие репродуктивной системы у человека начинается на 4–5-й неделе гестации и завершается после периода полового созревания с окончанием формирования вторичных половых признаков и фертильности (то есть производства жизнеспособных гамет). Половое развитие — динамический процесс, требующий взаимодействия многих генов, белков, сигнальных молекул, паракринных факторов и эндокринных стимулов [5–9]. У разных видов царства животных с вариабельными комплектами половых хромосом, особенностями развития гонад и гаметогенеза существуют значительные различия в основных механизмах детерминации пола, дифференцировки и репродуктивного развития [10, 11]. В этой главе мы сосредоточимся на основных механизмах развития репродуктивной системы человека. Мы также включили некоторые важные факты, полученные из исследований нормальных и трансгенных мышей. Более подробное описание нормального и нарушенного полового развития — см. в главе 3.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Детерминация пола и половая дифференцировка

Детерминация пола — процесс, в результате которого бипотентная гонада развивается в тестикулу или яичник. Для *половой дифференцировки* необходимо, чтобы развивающаяся гонада функционировала, синтезировала соответствующие пептидные гормоны и стероиды, оказывающие непосредственное влияние на развивающиеся половые органы.

У обычного мужчины процесс половой дифференцировки включает регресс мюллеровых структур (матка, маточные трубы и верхняя треть влагалища), стабилизацию вольфовых структур (семенные пузырьки, семевыносящие канальцы и придатки тестикул), андрогенизацию внешних половых органов (член и мошонка) и опущение яичек от места их происхождения в области мочеполового гребня к их конечному положению в мошонке (рис. 1.1).

У обычной женщины яичник обычно не выделяет стероидные гормоны до периода полового созревания, когда начинается синтез эстрогена, стимулирующего рост молочных желез и развитие матки, а развитие фолликулов приводит к становлению менструального цикла. В связи с этим нарушения развития яичников обычно проявляются в подростковом периоде в виде отсутствия полового созревания. Как следствие, развитие и дифференцировку яичников рассматривали в прошлом как «бездействие», или пассивный процесс. Несмотря на то обстоятельство, что дифференцировка пола по мужскому типу представляет собой, несомненно, более активный процесс развития, как доказано в классических экспериментах Альфреда Джоста (Alfred Jost) [12], исследования экспрессии генов демонстрируют, что в развитие и поддержание функционирования яичников вовлечен определенный комплект генов, некоторые из которых (например, *RSPO1*) могут активно противодействовать дифференцировке тестикул [6, 13, 14]. Даже теории о постоянном количестве неактивных овариальных половых клеток при рождении и отсутствии овариального стероидогенеза подвергали сомнению [15, 16]. В связи с этим предполагают, что развитие яичников включает много активных процессов.

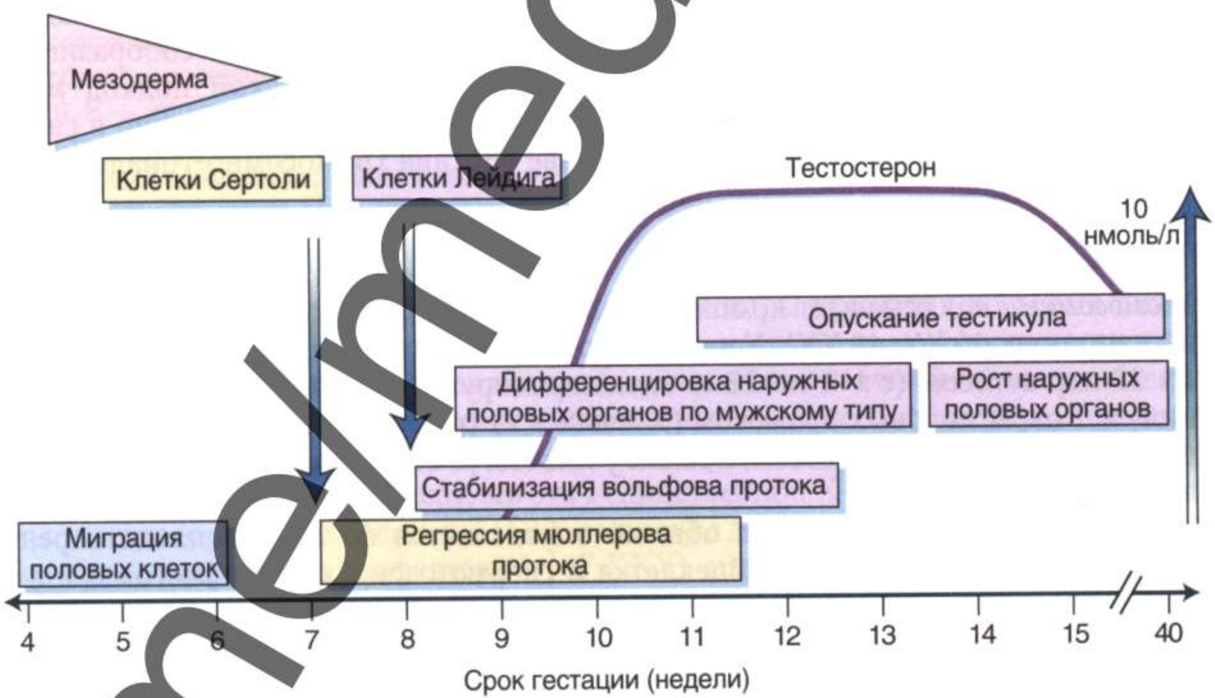


Рис. 1.1. События, связанные во времени с половой дифференцировкой плода мужского пола. Мезодерма служит источником для формирования клеток Сертоли и Лейдига. Сплошная линия изображает повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови эмбриона с пиковой концентрацией приблизительно 10 нмоль/л (300 нг/дл)

https://t.me/medicina_free



Рис. 1.2. Деление полового развития на три главных компонента служит полезной основой для постановки диагноза и классификации. Хромосомный пол определяется кариотипом (46,XX; 46,XY или другие варианты). Гонадный пол определяется наличием тестикулы или яичника после процесса половой дифференцировки. Фенотипический (анатомический) пол определяется наличием внешних и внутренних половых органов после процесса половой дифференцировки

Классически детерминацию пола и половую дифференцировку можно разделить на три главных компонента: хромосомный пол (наличие хромосом Y/X), гонадный пол (наличие тестикулы или яичника) и фенотипический, или анатомический, пол (наличие мужских или женских внешних и внутренних половых органов) (рис. 1.2). Ни один из этих процессов не определяет пол человека абсолютно, и психосексуальное или гендерное развитие («ментальный пол») становится результатом влияния нескольких биологических факторов, а также экологических и социальных воздействий. Наличие или отсутствие Y-хромосомы или правильно сформированных яичек не должно быть основным фактором, влияющим на то, как врач рассматривает пациента с НФП после постановки диагноза или выбора плана лечения. В то же время рассмотрение полового развития с точки зрения хромосомного, гонадного и фенотипического (или анатомического) пола может быть целесообразно для понимания процессов развития репродуктивной системы. Такой подход может быть полезен при обследовании и диагностике этих состояний, особенно в связи с быстрой доступностью кариотипа. В этой главе описана хромосомно-гонадно-фенотипическая модель.

ХРОМОСОМНЫЙ ПОЛ

Хромосомный пол отражает комплект половых хромосом, присутствующих у человека (например, 46,XY; 46,XX). У человека обычный комплект из 46 хромосом состоит из 22 пар аутосом (с 1-й по 22-ю идентифицируют по размеру в порядке уменьшения) и 1 пары половых хромосом (XX или XY) (рис. 1.3). Другие виды животных имеют отличное число хромосом, а также у них могут быть диморфные в зависимости от пола аутосомы [10, 11].

У человека хромосомный пол обычно определяется во время оплодотворения, когда две гаплоидных гаметы (яйцеклетка и сперматозоид, с 23 хромосомами каждый) соединяются, чтобы образовать диплоидную зиготу (46 хромосом). Гаметы происходят непосредственно из зародышевых клеток, в которых сначала идет репликация набора хромосом, а затем — два мейотических деления, мейоз I (редукционное деление) и мейоз II для образования гаплоидных яйцеклетки или сперматозоида. Нормальная яйцеклетка имеет одну X-хромосому. Нормальный сперматозоид содержит одну Y-хромосому или одну X-хромосому, что приводит после оплодотворения к образованию зигот — соответственно 46,XY или 46,XX.

https://t.me/medicina_free

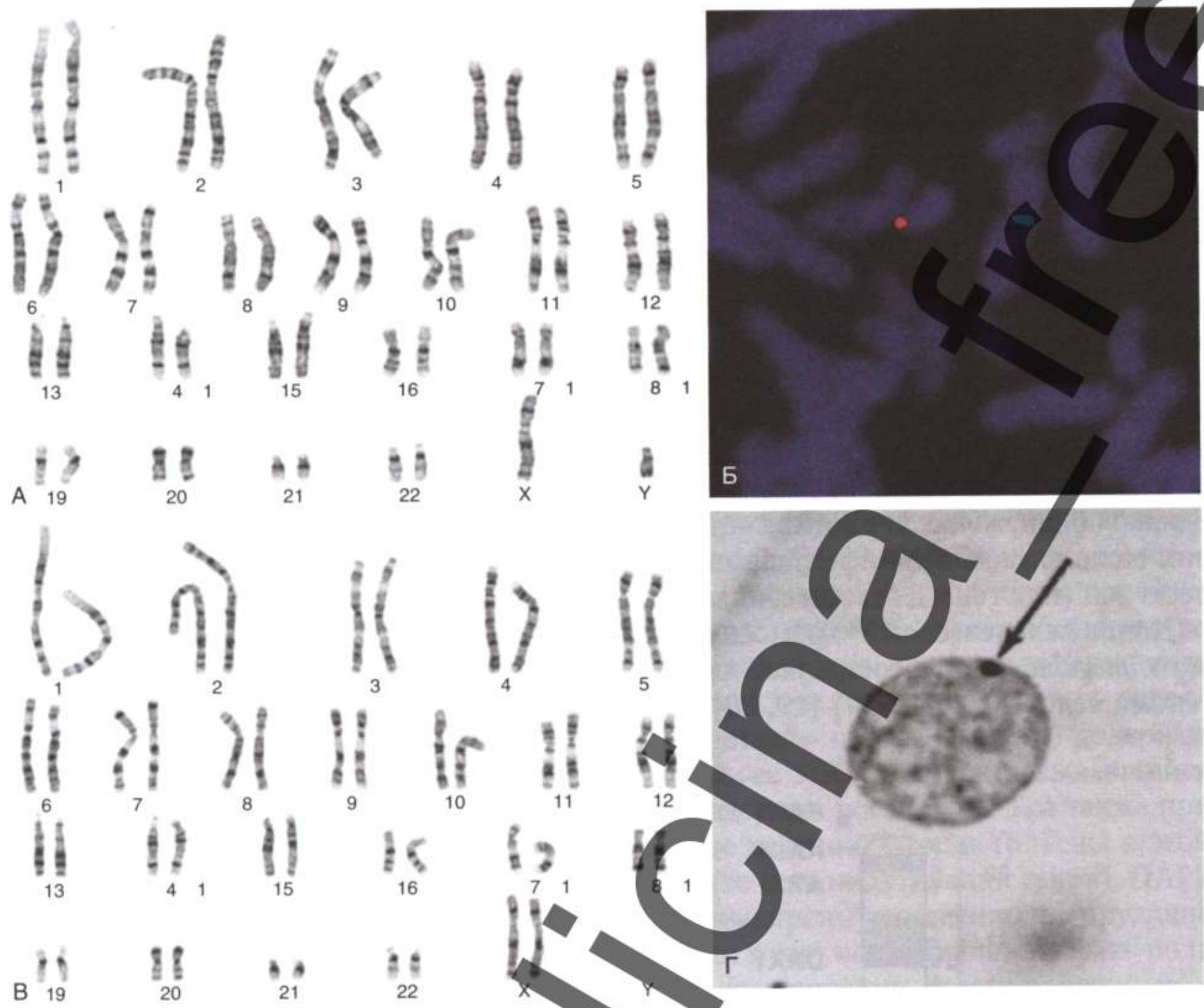


Рис. 1.3. Цитогенетическое исследование и исследования флюоресцентной гибридизации *in situ*. А — мужчина (46,XY), кариотипирование методом G-бэндинга. Б — мужчина (46,XY), анализ методом флюоресцентной гибридизации *in situ*, использующий флюоресцентные зонды, направленные на ген *SRY* (область, определяющая пол, на Y-хромосоме, красный спектр) и на X-центромеры (зеленый спектр). В — женщина (46,XX), кариотипирование методом G-бэндинга. Г — микрофотография показывает тельце хроматина X (тельце Барра, *стрелка*) в ядре клеток слизистой оболочки щеки женщины, 46,XX (окраска тионином; оригинальное увеличение, ×2000). [С разрешения Grimsley L., Waters J., MD. Северо-восточная лондонская региональная лаборатория цитогенетики, больница Грейт-Ормонд-Стрит Фонда государственной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания]

Нерасхождение — несостоявшееся разделение пары хроматид во время анафазы [17, 18]. *Мейотическое нерасхождение* во время гаметогенеза может привести к появлению яйцеклетки или сперматозоида с избыточным или недостаточным количеством половых хромосом. Оплодотворение такими гаметами способно вызвать образование зиготы с ненормальным количеством половых хромосом, так называемой *анеуплоидии половых хромосом*. К примеру, зигота с единственной X-хромосомой (45,X) приводит к развитию синдрома Тернера* (СТ), а наличие дополнительной X-хромосомы — к развитию синдрома Кляйнфелтера** (47,XXY) или синдрома трипл-X (47,XXX) [18]. Зиготы без X-хромосомы (45,Y) нежизнеспособны.

Митотическое нерасхождение может произойти в зиготе (то есть после оплодотворения), что приведет к дисбалансу количества половых хромосом в *части* клеток организма, это состояние называют *мозаицизмом по половым хромосомам* (например,

* В русскоязычной литературе его называют синдромом Шерешевского–Тернера. (*Примеч. редакции*)
** Кляйнфелтер (Klinefelter, Harry Fitch, Jr.; 1912–1990) — американский эндокринолог. В русскоязычной литературе часто пишут Клайнфельтер, что не совсем верно. (*Примеч. редакции*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

45,X/46,XY). В таких случаях две (или больше) клеточные линии происходят из единственной зиготы. Эта ситуация отличается от *химеризма*, который подразумевает существование двух или больше клеточных линий с различным генетическим происхождением в одном организме. Химеризм может быть реализован несколькими механизмами, такими как двойное оплодотворение (диспермия) двухъядерной яйцеклетки, слияние двух полных зигот или морул перед имплантацией, оплодотворение отдельными сперматозоидами яйцеклетки и ее полярного тельца.

Химеризм трудно обнаружить, если отдельные клеточные линии имеют однополые хромосомы. Однако если различные клеточные линии имеют различные половые хромосомы, формируется кариотип 46,XX/46,XY. Эта форма истинного *химеризма половых хромосом* встречается у человека очень редко. Проявления некоторых из перечисленных состояний у человека рассмотрены далее (см. «Нарушения формирования пола, обусловленные половыми хромосомами»).

Y-хромосома. Первоначально существовало мнение, что Y-хромосома инертна, однако обнаружение кариотипа 46,XY у здоровых мужчин и кариотипа 47,XXY у мужчин с синдромом Кляйнфелтера послужило доказательством того, что Y-хромосома несет ген (или гены), ответственный за детерминацию мужского пола.

Длина человеческой Y-хромосомы — приблизительно 60 мегаоснований (Mb — от англ. *megabases*), что составляет лишь 2% дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) генома человека (рис. 1.4) [19, 20]. Y-хромосома состоит из очень вариабельной и в

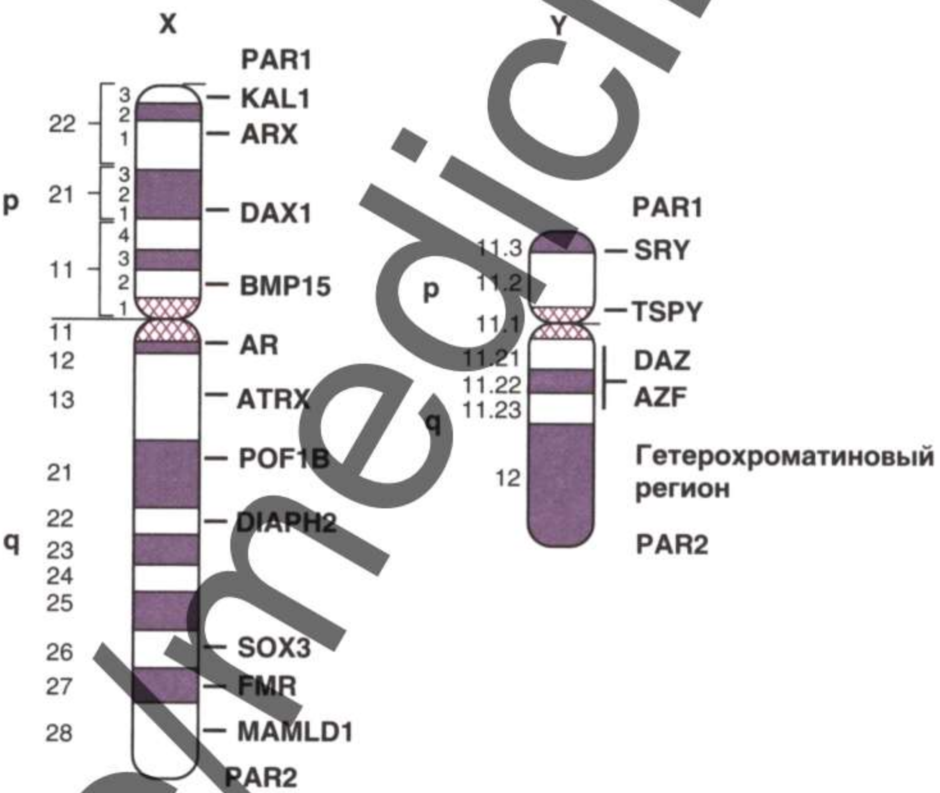


Рис. 1.4. Схематичные диаграммы X-хромосомы (*слева*) и Y-хромосомы (*справа*) демонстрируют ключевые регионы и гены, участвующие в формировании пола и репродукции. Гены: *AR* — андрогеновый рецептор; *ARX* — относящийся к безостным гомеобокс-ген на X-хромосоме; *ATRX* — ген α-талассемии с задержкой умственного развития на X-хромосоме; *AZF* — фактор азооспермии; *BMP15* — костный морфогенетический пептид 15; *DAX-1* — дозозависимое несоответствие пола, врожденная гипоплазия коры надпочечников, критический регион на X-хромосоме, тип 1; *DAZ* — делеции при азооспермии; *DIAP2* — человеческий гомолог гена *Drosophilla diaphanous*; *FMR* — ломкая X-хромосома, задержка умственного развития; *KAL1* — синдром Кальманна, тип 1; *MAMLD1* — содержащий мастермайнд-подобный домен 1; p — короткое плечо; PAR — псевдоаутосомный регион; *POF1B* — актин-связывающий протеин, 34 кДа; q — длинное плечо; *SOX* — относящийся к *SRY* HMG-бокс 3; *SRY* — регион, определяющий мужской пол на Y-хромосоме; TSPY — специфичный для тестикул протеин на Y-хромосоме

https://t.me/medicina_free

основном генетически неактивной гетерохроматической области на длинном плече, остатков консервативной специфичной для мужского пола области и участков аутосомного происхождения, которые, как предполагают, были добавлены приблизительно 80–130 млн лет назад. Считают, что на Y-хромосоме существует приблизительно 200 генов, из которых по крайней мере 72 кодируют белки. Специфичная для мужского пола область подвержена быстрым изменениям в ходе эволюции, что значительно отличает человека даже от шимпанзе [21]. В области Y-хромосомы, специфичной для мужского пола, наряду с генами, оказывающими определенное влияние на рост, когнитивные процессы и развитие зубов, существуют гены, участвующие в регуляции развития и функционирования репродуктивной системы. К примеру, группа генов в локусе Yq11.22 (например, область *AZFc*) важна для сперматогенеза, а гены в локусе гонадобластомы (например, *TSPY*) повышают риск малигнизации, если присутствуют в дисгенетичных гонадах [22, 23].

Эухроматическая (консервативная) часть Y-хромосомы состоит из Y-специфического сегмента и областей в дистальных концах короткого и длинного плеч, называемых *псевдоаутосомными регионами* (ПАР) (см. рис. 1.4) [19, 24]. Эти ПАР гомологичны участкам на дистальных концах коротких и длинных плеч X-хромосом, они служат единственными областями, вовлеченными в спаривание и рекомбинацию во время мейоза. Этот процесс необходим для надлежащего распределения материала рекомбинированных половых хромосом дочерним клеткам и поддержания равноценности пары X–Y. ПАР1 (дистальная часть короткого плеча, Yp и Xp) содержит минимум 10 генов, включая гомеобокс-содержащий ген *SHOX* (раньше называвшийся *PHOG*). Гаплонедостаточность *SHOX* приводит к задержке роста при СТ, а также при синдроме Лери–Вейлля (дисхондростеозе) в случае делеции Xp или Yp. Гены в этой области не подвергаются «дозовой компенсации» (то есть инактивации генов). ПАР2 (дистальный участок длинного плеча) содержит гены, преимущественно кодирующие факторы роста и сигнальные молекулы. Эти области могут потенциально играть роль в поддержании мужской жизнеспособности и формировании ассоциированных с полом особенностей здоровья и болезней.

Поиск фактора, определяющего развитие тестикулы, на Y-хромосоме начался более 50 лет назад. Открытие Айхвальдом (Eichwald) и Силмсером (Silmser) в 1955 г. мужского клеточного мембраноспецифического антигена, вызывающего отторжение кожных трансплантатов самками мыши, привело к тому, что антиген H-Y стал кандидатом на роль фактора, детерминирующего развитие тестикул [25]. В 1987 г. Мардон (Mardon) и Пейдж (Page) предположили, что ген, определяющий пол, расположен в сегменте длиной 140 килооснований (Kb — от англ. *kilobases*) на коротком плече в пределах Y-специфического эухроматического участка [26]. Ген транскрипционного фактора цинковых пальцев (*ZFY*) был первым кандидатом в этой области. Однако в 1989 г. Палмер (Palmer) и соавт. описали несколько *мужчин* с кариотипом 46,XX, у которых были транслокации с Y-хромосомы на X-хромосому хромосомного материала, который располагался дистальнее (связан с теломером) локуса *ZFY*. Это позволило сосредоточить внимание на области Y-хромосомы длиной 35 Kb рядом с псевдоаутосомной границей [27]. Эта область содержала предполагаемый транскрипционный фактор, впоследствии названный *определяющим пол регионом* (*SRY* — от англ. *sex-determining region*), экспрессирующийся в соответствующих тканях (см. рис. 1.4).

Ряд изящных исследований на мышах и человеке позволил установить, что *SRY* — основной ген на Y-хромосоме, детерминирующий развитие тестикулы [28–30]. Первое точное доказательство было получено с поколением трансгенных XX-мышей, специфично экспрессирующих локус *SRY* (14 Kb). Некоторые из этих мышей имели мужской фенотип, развитые тестикулы (без сперматогенеза) и демонстрировали мужское половое поведение при спаривании (рис. 1.5) [31]. Эти результаты работы были подтверждены сообщениями о делециях и мутациях с потерей функции гена *SRY* у людей с полной дисгенезией гонад и кариотипом 46,XY (синдром Суайра; см. далее) [29, 32, 33].

https://t.me/medicina_free

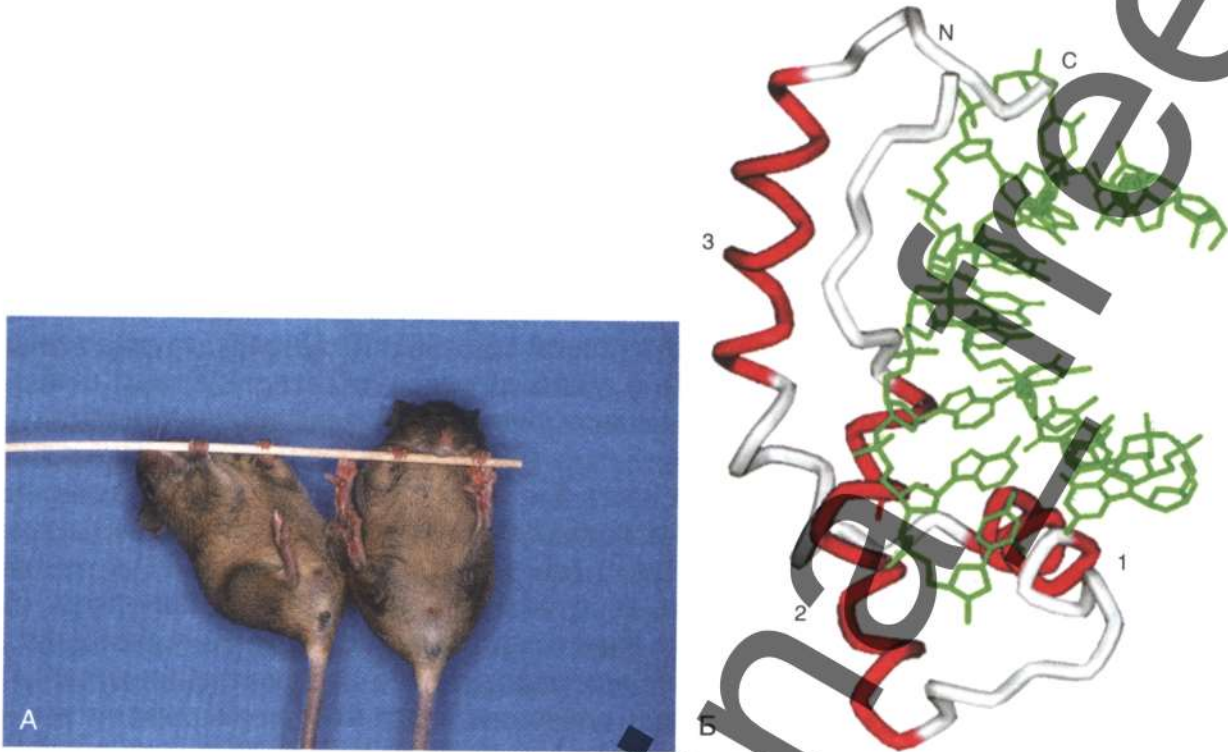


Рис. 1.5. А — у мыши, XXSRY+ (*справа*) есть развивающиеся тестикулы и мужской фенотип, что убедительно свидетельствует о том, что *SRY* (детерминирующая пол область на Y-хромосоме) служит геном, детерминирующим развитие тестикулы. Нормальное животное мужского пола (XY) показано для сравнения (*слева*). Б — модель структуры SRY-связанного с ДНК бокса группы высокоподвижных белков. Домен группы высокоподвижных белков содержит три α-спирали (*красный цвет*), которые подвержены L-образной конформации. Связывание этой области гена *SRY* с малой бороздой ДНК (*зеленый цвет*) способствует сгибанию и нераскручиванию. [А — с любезного разрешения профессора Robin Lovell-Badge, Национальный институт медицинских исследований, Лондон, Великобритания; Б — из Harley V.R., Clarkson M.J., Clarkson M.J. The molecular action and regulation of the testis-determining factors, *SRY* [sex-determining region on the Y chromosome] and *SOX9* [SRY-related high-mobility group (HMG) box 9] // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. P. 466–487; с разрешения Endocrine Society, copyright 2003]

X-хромосома. X-хромосома — относительно большая и насыщенная генами хромосома по сравнению с Y-хромосомой, ее длина составляет приблизительно 160 Mb геномной ДНК (см. рис. 1.4) [19, 34, 35]. Эти ДНК содержат 5% гаплоидного генома и более чем 1200 экспрессируемых генов, из которых по крайней мере 800 кодируют белки. Гены на X-хромосоме играют важную роль в половом развитии у мужчин и женщин на уровне гонад и гаметогенеза, а также в регуляции гипоталамо-гипофизарной (гонадотрофы) функции [например, андрогеновый рецептор (*AR* — от англ. *androgen receptor*), *KAL1*, DAX1 (*NR0B1*), *MAMLD1*, *SOX3*]. Более 100 генов X-хромосомы экспрессируются в тестикуле и герминативных клетках [34]. Однако большинство X-сцепленных генов не связано с половым развитием и имеет широкий диапазон клеточных функций.

X-хромосома содержит ПАР в дистальном участке каждого плеча, подобно Y-хромосоме (см. рис. 1.4) [19]. Эти регионы и некоторые гены на их границах не подвержены X-дезактивации, они функционируют аутосомным образом с их гомологами в ПАР Y-хромосомы. Большое количество генов на X-хромосоме расположено за пределами ПАР и не имеет гомологов на Y-хромосоме. Поскольку многие из этих генов вовлечены в широкий спектр клеточных процессов, не связанных с половым развитием или специфичной для пола функцией, должен существовать механизм, поддерживающий баланс количества копий этих генов (так называемая доза гена) у мужчин с одной X-хромосомой и у женщин с двумя X-хромосомами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Первое понимание *инактивации* X-хромосомы пришло после идентификации в 1949 г. телец хроматина (то есть телец Барра) в клетках у женщин (см. рис. 1.3). Одна из двух X-хромосом в покоящихся ядрах соматических клеток превращается в X-хроматин. Grumbach и соавт. показали, что X-хромосомы, дающие начало X-хроматину, заканчивают синтез ДНК позже, чем какая-либо другая хромосома [36]. Эти результаты исследований легли в основу концепции о том, что только одна X-хромосома генетически активна во время интерфазы, тогда как другая X-хромосома подвержена гетерохроматинизации и относительно неактивна. Эти изменения в состоянии активации происходят у человека на ранних сроках беременности (12–18 дней, поздняя стадия бластоциты) и представляют собой многоступенчатый процесс, приводящий к постоянному и эпигенетическому выключению генов на всех X-хромосомах сверх одной (гипотеза Лайон) [37]. Однако женские половые клетки вне стадии овогонии избегают X-инактивации, так как нужна вторая X-хромосома для развития половых клеток и яичников.

Инактивация X-хромосомы происходит случайным образом в различных клетках [38]. После того как инактивация произошла, неактивное состояние именно этой X-хромосомы передается всем потомкам клетки, таким образом женщины эффективно функционируют как генетические мозаики, поскольку X-связанные характеристики ограничены. Если исходная популяция клеток малочисленна, то может произойти избегание инактивации, несмотря на ее случайный характер. В таких ситуациях женщины — гетерозиготные носители X-связанных нарушений, у них могут присутствовать симптомы этих заболеваний. Субпопуляция генов на X-хромосоме может также подвергаться импринтингу.

Первоначально предполагали, что гены, вовлеченные в развитие и функционирование яичника, расположены на X-хромосоме, а также что изучение семей с нарушением овуляции или женщин с СТ, у которых есть хромосомные изменения, такие как потеря части X-хромосомы, приведет к идентификации локусов расположения ключевых генов [39, 40]. На X-хромосоме было идентифицировано несколько локусов и генов, отвечающих за преждевременное прекращение овуляции (POF — от англ. *premature ovarian failure*), первичную овариальная недостаточность (POI — от англ. *premature ovarian insufficiency*), в том числе POF1 (премутации *FMR1* на Xq26–q28), POF2A (*DIAPH2* на Xq22), POF2B [*POF1B* (актин-связывающий белок) на Xq21], и POF4 (*BMP15* на Xp11.2). Однако многие другие гены являются аутосомными: POF3 (*FOXL2*) на 3q23; POF5 (*NOBOX*) на 7q35; POF6 (*FIGLA*) на 2p12; POF7 [стероидогенный фактор 1 (SF1 — от англ. *steroidogenic factor 1*), *NR5A1*] на 9q33; POF8 (*STAG3*) на 7q22; POF9 (*HFM1*) на 1p22; POF10 (*MCM8*) на 20p12 [41–50]. Классические варианты СТ с большей вероятностью включают овариальную дисфункцию (например, изохромосома для Xq), но, вероятно, ускоренная атрезия овоцита при СТ также отражает нарушенный мейоз и последующий апоптоз зародышевой клетки, вызванный патологией половых хромосом, а не только потерей определенных генетических локусов, содержащих гены, влияющие на развитие яичников [39].

ГОНАДНЫЙ ПОЛ

Гонадный пол отражает развитие гонады в качестве тестикулы или яичника. Основные эмбриологические и морфологические изменения, вовлеченные в развитие гонады, продемонстрированы на рис. 1.6 и подробно описаны [6–8].

Бипотенциальная гонада. Примитивная гонада появляется у человека в результате уплотнения медиовентрикулярной области мочеполового гребня приблизительно через 4–5 нед после оплодотворения (см. рис. 1.6). Примитивная гонада отделяется от предшественника надпочечника приблизительно на сроке 5 нед, но остается бипотентной (индифферентной) до ~42 дней с момента оплодотворения. Тестикулы и яичники морфологически неразличимы между собой до ~6-й недели с момента оплодотворения (стадия 13 мм).

https://t.me/medicina_free

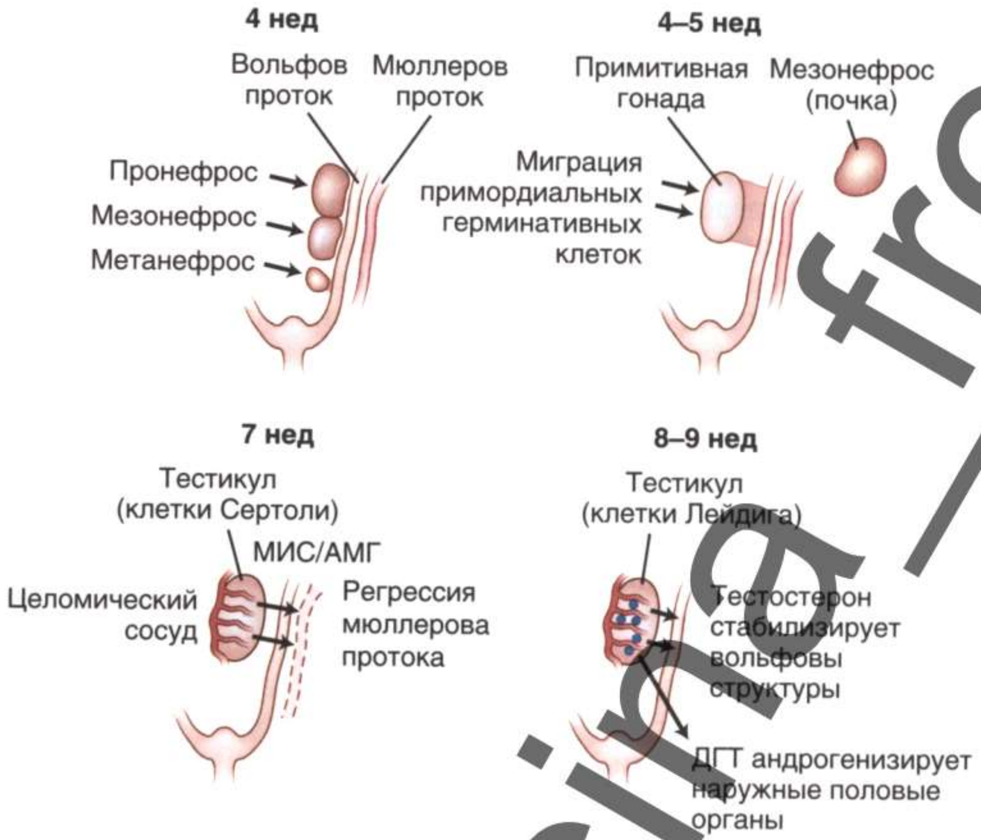


Рис. 1.6. Схематичное представление основных морфологических и функциональных событий во время раннего развития гонады или тестикулы у человека. ДГТ — дигидротестостерон; МИС/АМГ — мюллерова ингибирующая субстанция/антимюллеров гормон. [Модифицировано из Achermann J.C., Jameson J.L. Testis determination // Top. Endocrinol. 2003. Vol. 22. P. 10–14; использовано с разрешения Chapterhouse Codex]

В развивающемся мочеполовом гребне у мышей экспрессируется несколько важных генов, что способствует формированию бипотентной гонады. Они включают *Emx2, Lim1, Lhx9, M33/CBX2, Pod1, Six1/4, Map3k4, Wt1* (+*KTS*) и *Nr5a1/Sf1* [51–57]. Делеции этих генов приводят к дисгенезии гонад у мышей, а также могут быть ассоциированы с другой патологией (например, почек, мозга). До настоящего времени только для некоторых из них была продемонстрирована связь с НФП у человека (например, *WT1, CBX2, NR5A1/SF1*), возможно, благодаря их влиянию на различные компоненты развития и функционирования гонад [58].

Некоторые другие транскрипционные факторы и сигнальные пути, существующие в примордиальной гонаде, могут играть роль в прямом регулировании экспрессии *SRY* и развития тестикулы. *Gata4* (и его кофактор *Fog2/Zfpm2*) кодирует транскрипционный регулятор, участвующий в раннем развитии сердца и гонад. Для мышей с делециями этих генов характерны кардиальные дефекты и различные гонадные фенотипы [59, 60]. Гаплонедостаточность и точечные мутации в *GATA4* были идентифицированы у больных с кардиальными дефектами, а также есть сообщения о мутациях, связанных с дисгенезией гонад [61]. Также недавно были описаны нарушения FOG2/*ZFPM2*, ассоциированные с дисгенезией тестикул у человека [62].

Делеции различных компонентов сигнального пути инсулина [таких как инсулиновый рецептор, связанный с инсулином рецептор и рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1)] нарушают ранние стадии развития тестикулы и последующую экспрессию *SRY* у мышей, тогда как поражение *Map3k1* и *Map3k4* (раньше назывался *Mekk4*) влияет на сигналинг митоген-активированной киназы протеинкиназы, что приводит к нарушению роста гонады и миграции мезонефральных клеток, уменьшению экспрессии *SRY* и *SOX9* [57, 63, 64].

https://t.me/medicina_free

Влияние ключевых транскрипционных факторов таких генов, как ген опухоли Вильмса 1 (*WT1*) и SF1 (*NR5A1*), на раннее развитие гонады стало более понятным при изучении мышиных моделей, а нарушения этих генов были найдены у больных с патологией развития гонад (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY») (рис. 1.7).

Ген *WT1* (11p13) кодирует транскрипционный фактор с четырьмя цинковыми пальцами, экспрессирующийся в развивающемся половом гребне, почке, гонадах и мезотелии [65]. Гомозиготные мутации гена, кодирующего Wt1 у мышей, нарушают развитие почек и гонад [66]. Белок WT1 подвергается сложной посттрансляционной модификации и сплайсингу. Считают, что существует минимум 24 изоформы WT1 [67]. Два наиболее распространенных варианта — изоформа с альтернативным сплайсингом экзона 5 и вставкой из 17 дополнительных аминокислот в середине белка, а также изоформа, использующая альтернативный сайт донора сплайсинга для экзона 9, приводя к добавлению 3 аминокислот (лизина, треонина и серина; носит название «+KTS») между цинковыми пальцами 3 и 4. Полагают, что изоформы +KTS и −KTS имеют различные клеточные функции и оказывают разное влияние на развитие гонад и почек [68]. Соотношение изоформ +KTS и −KTS может быть важным в развитии тестикулы, причем изоформа +KTS играет автономную роль в регуляции экспрессии *SRY*, влиянии на клеточную пролиферацию и дифференцировке клеток Сертоли [69]. WT1 также регулирует экспрессию *Sf1* и *Sox9* у мышей и может противодействовать β-катениновым сигнальным путям. Несмотря на то обстоятельство, что значительное понимание ролей различных изоформ WT1 было получено благодаря трансгенным мышам, полная роль WT1 в клеточной биологии сложна и не полностью понятна.

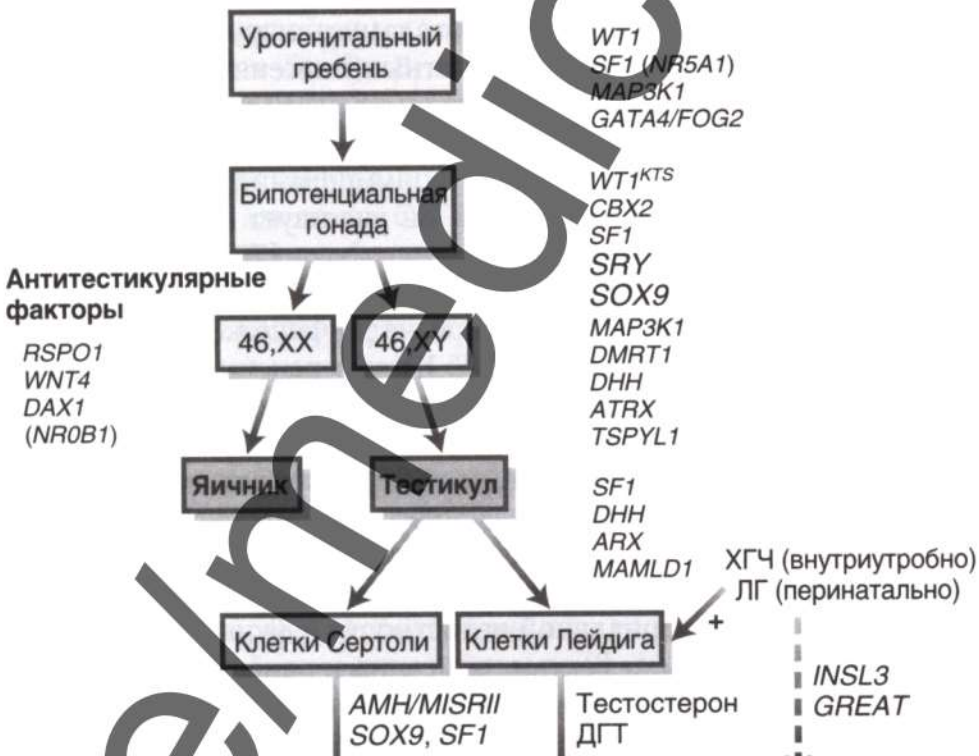


Рис. 1.7. Блок-схема представляет обзор основных событий в процессе детерминации пола и половой дифференцировки. Продемонстрированы известные мутации и делеции в генах, вызывающих нарушения формирования пола у человека. ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЛГ — лютеинизирующий гормон

https://t.me/medicina_free

У человека транскрипты *WT1* можно обнаружить в индифферентном гонадном гребне в начале его формирования на 32-й день после овуляции [70]. Делеции и мутации *WT1* приводят к развитию определенных синдромов у людей. Гаплонедостаточность *WT1* из-за делеции хромосомного локуса, содержащего *WT1* и *PAX6* (11p13), вызывает синдром WAGR (от англ. *Wilms tumor, aniridia, genitourinary abnormalities and mental retardation* — опухоль Вильмса, аниридия, мочеполовые аномалии и задержка психического развития) [71]. Доминантные негативные точечные мутации в *WT1* приводят к синдрому Дени–Дреша (дисгенезия гонад, бисексуальное строение половых органов, нефропатия и предрасположенность к опухоли Вильмса) [72], тогда как мутации в сайте сплайсинга экзона 9 гена *WT1*, вызывающие смещение соотношения изоформ от +KTS в сторону преобладания −KTS, приводят к развитию синдрома Фрейзера (дисгенезия гонад, нефропатия с поздним началом и предрасположенность к гонадобластоме) (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.19) [73, 74]. Несмотря на то обстоятельство, что эти изоформы могут играть различные роли в регулировании развития почек и гонад на разных стадиях, вероятно, существует некоторое фенотипическое смешение последних двух состояний.

Другой ключевой транскрипционный фактор, экспрессирующийся в мочеполовом гребне, — SF1 (*NR5A1*) [75]. Это член ядерного суперсемейства рецепторов, регулирующего транскрипцию, по крайней мере, 30 генов, которые участвуют в развитии гонад, надпочечников, стероидогенезе и репродукции. У мышей полные делеции этого гена, кодирующего Sf1, приводят к апоптозу развивающейся гонады и надпочечника на стадии раннего эмбрионального развития [76]. Другими особенностями этих животных с гомозиготными мутациями бывают персистенция мюллеровых производных и нарушенная андрогенизация у XY-животных, гипергонадотропный гипогонадизм, аномалии вентромедиального гипоталамуса, нарушение ответа на стресс и ожирение с поздним началом у взрослых животных, спасенных трансплантацией надпочечников [77]. У гетерозиготных животных уменьшены размеры гонад и нарушена реакция надпочечников на стресс [78].

SF1 экспрессируется на ранних стадиях формирования мочеполового гребня у человека (на 32-й день после овуляции), где он участвует в поддержании гонадной целостности и запуске тестикулярной дифференцировки [70]. В соответствии с фенотипом мыши гетерозиготные и гомозиготные мутации, ведущие к потере функции, были описаны у трех пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью, тяжелой дисгенезией гонад при кариотипе 46,XY и персистенцией мюллеровых производных (см. обсуждение далее) [79, 80]. Оказалось, что гаплонедостаточность *SF1* бывает относительно частой причиной НФП с кариотипом 46,XY [7, 81]. Данные, полученные на мышах, позволяют считать, что SF1 играет решающую роль в развитии тестикулы и позволяет *SRY* регулировать экспрессию *SOX9* [82]. Хотя первоначально считали, что SF1 играет менее значительную роль в развитии яичника по сравнению с развитием тестикулы, исследования на мышах и человеке показывают, что SF1 служит также важным регулятором овариальной целостности и функций [47, 83, 84].

В дополнение к моногенным дефектам, описанным ранее, с нарушением развития гонады у пациентов было ассоциировано несколько хромосомных дупликаций или делеций. Дозозависимая чрезмерная или недостаточная экспрессия ключевых факторов в этих областях может быть ассоциирована с половым развитием. К примеру, о дупликации области X-хромосомы (Xp21, дозозависимая половая трансформация), содержащей ген, кодирующий DAX1 (*NR0B1*), сообщают в отношении нескольких пациентов с кариотипом 46,XY и нарушенным развитием тестикул или овотестисом [85]. В этих сообщениях предполагают, что орфанный ядерный рецептор DAX1 может противодействовать развитию тестикулы как антитестикулярный ген. Эта концепция была подтверждена результатами исследований на мышах (*Mus poshiavinus*), в которых чрезмерная экспрессия *Dax1* вызывала нарушение развития тестикулы в

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

присутствии ослабленного локуса *Sry* [86]. Однако целенаправленная делеция *Dax1* в аналогичной линии мышей также приводила к нарушению развития тестикулы или образованию овотестиса. У пациентов с Х-связанной врожденной гипоплазией надпочечников вследствие мутаций в гене, кодирующем DAX1, присутствуют патологическое строение тестикул и бесплодие. Это позволяет предположить, что критические дозы данных факторов играют важные роли, недостаточная или повышенная активность могла оказывать вредное влияние на различных стадиях развития гонад [87].

Нарушение развития гонад было описано у человека с кариотипом 46,XY и дупликацией 1p35, приводящей к чрезмерной экспрессии сигнальных молекул WNT4 и RSPO1. Это подтверждает концепцию о том, что гены в определенных локусах играют роль антагонистов развития тестикулы, главным образом, вероятно, посредством противопоставления влиянию SOX9 и сигнальным путям, участвующим в детерминировании тестикулы (см. далее) [88].

У людей с репродуктивными нарушениями описано много хромосомных перестановок и делеций. Самые частые, связанные с аномалиями развития тестикулы (9p24, 10q25-qter, Xq13), будут рассмотрены в этой главе далее.

Миграция примордиальных герминативных клеток (ПГК). ПГК — эмбриональные предшественники гамет (сперматоцита или яйцеклетки). Интересно, что у всех видов ПГК возникают на некотором расстоянии от развивающейся гонады и мигрируют на ранних стадиях эмбриогенеза [89, 90]. У человека ПГК происходят из полипотентных эпибластных клеток и первоначально расположены у 24-дневного эмбриона в области дорсальной эндодермы желточного мешка, около выпячивания аллантоиса (см. рис. 1.6). После митотического деления ПГК мигрируют в примитивную гонаду (между 4-й и 5-й неделями гестации) под влиянием сигнальных молекул, рецепторов и внеклеточных матричных белков, таких как KIT, его лиганд KITLG (раньше вызывался Steel), β_1-интегрин, Е-кадгерин, Wnt5a/Ror2, KIF13B, интерферон-индуцированный трансмембранный белок 1 (IFITM1) и IFITM3 [91, 92]. Экспансия задней кишки также может регулировать и обеспечивать этот процесс. Гонадная колонизация запускается CXCL12 (ранее назывался SDF1) и его рецептором CXCR4, а развивается под влиянием CXCR7.

За первые несколько месяцев беременности ПГК проходят многократные циклы митотического деления. В тестикуле существует самовосстанавливающаяся популяция половых клеток. Эти недифференцированные ПГК поддерживаются факторами, такими как POU5F1 (также называется OCT4), но они вступают в дифференцировку в ответ на экспрессию специфичных сигнальных молекул и транскрипционных факторов. После нескольких циклов митотического деления эти клетки задерживаются в митозе [93]. В дальнейшем тестикула может развиваться в отсутствие этой популяции половых клеток [94]. Мейоз происходит только во время прогрессирования сперматогенеза в период полового созревания.

В развивающемся яичнике примордиальные яйцеклетки (овогонии) проходят митотическое деление в первые несколько месяцев гестации (5–24 нед), что сопровождается редукционным мейотическим делением (8–36 нед) и мейотическим арестом (овоциты). Хотя первоначально считали, что вхождение в мейоз происходит автономно, полученные данные позволяют предположить, что этот процесс регулируется сигналингом ретиноевой кислоты из мезонефроса [95, 96]. Мужские половые клетки могут быть защищены от этого сигнала своим местоположением в зачатке тестикулы благодаря экспрессии в клетках Сертоли изофермента 26B1 цитохрома P450 (CYP26B1), расщепляющего ретиноевую кислоту. Мейотический арест происходит в первой профазе, когда хроматиды гомологичных пар уже начали отделяться, но фиксированы хиазмами (стадия диплотены). Наличие этих ПГК и последующих мейотических овоцитов очень важно для дифференцировки предфолликулярных клеток в фолликулярные и поддержания овариального развития.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В развивающемся яичнике на гестационном сроке приблизительно 16 нед существует более 6 млн овогониев и профазных овоцитов, и формирование овогониев из ПГК прекращается к 7-му месяцу. На этой стадии некоторые овоциты остаются в недифференцированных гнездах, тогда как другие связываются с соматическими предгранулезными клетками, чтобы сформировать примитивные или примордиальные фолликулы. Однако около 80% овогониев не формирует фолликулы и подвергается апоптозу, таким образом, к рождению в яичнике присутствует только 1 млн половых клеток. Эти покоящиеся примордиальные фолликулы могут остаться на этом этапе развития на протяжении всей репродуктивной жизни женщины, и мейоз начнется только в ответ на овуляцию граафова пузырька (приблизительно 400 раз в репродуктивной жизни женщины).

Детерминирование развития тестикул — активный процесс, начинающийся у человека приблизительно через 6 нед после оплодотворения и состоящий из нескольких различных генетических и морфологических событий [5–8]. Одним из первых и самых значительных событий в детерминировании развития тестикул становится транзиторная волна экспрессии SRY по недифференцированной гонаде (рис. 1.8). Чтобы состоялось развитие тестикул, экспрессия SRY должна достичь определенного порога в определенном временном окне [97, 98]. Первоначально это происходит централизованно и сопровождается экспрессией в клетках, расположенных на головном и каудальном полюсах.

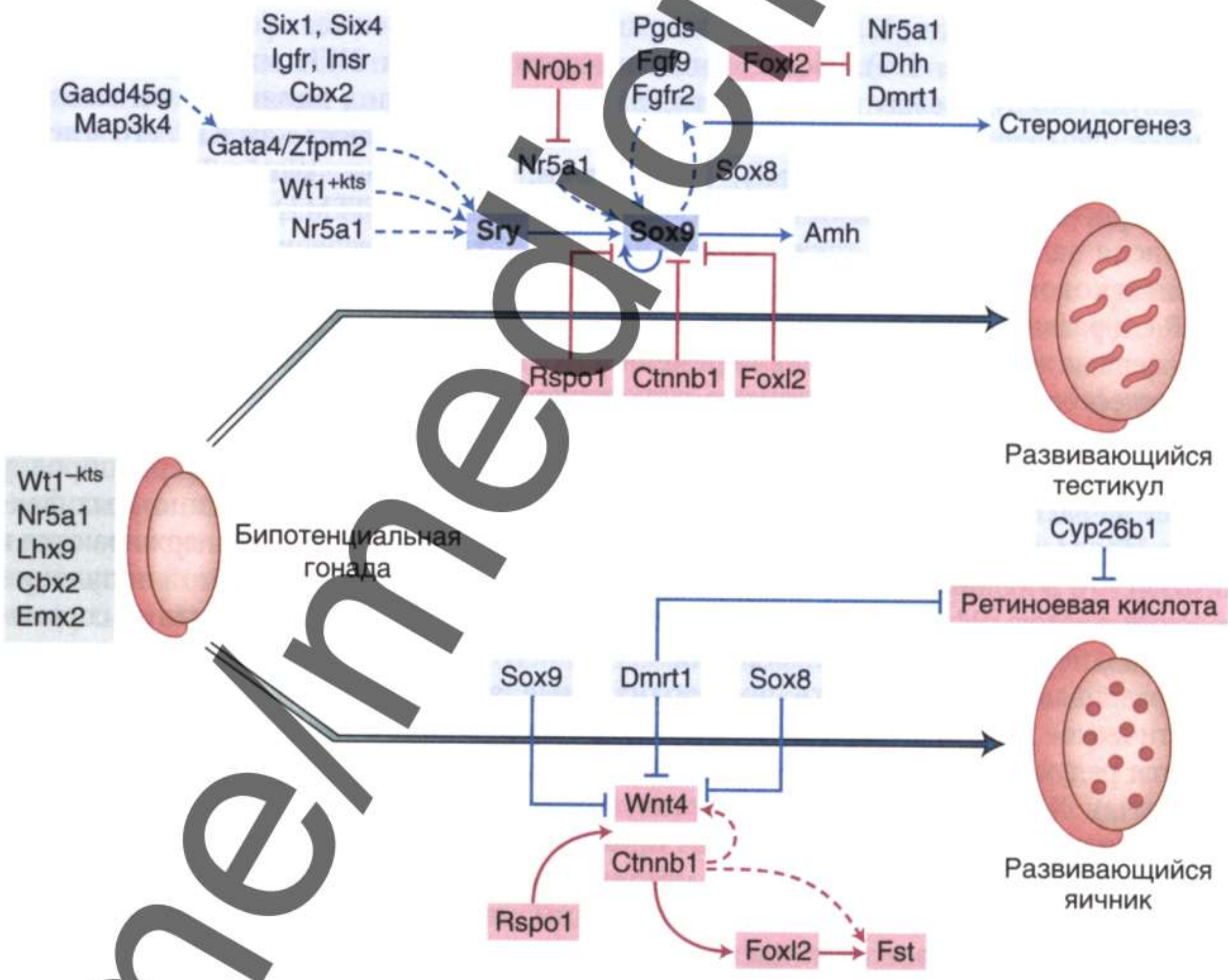


Рис. 1.8. Обзор некоторых событий на молекулярном уровне, которые, вероятно, участвуют в развитии бипотенциальной гонады, а также детерминации развития тестикулы и яичника. Эти данные получены преимущественно из исследований, проводимых на мышах. Sry служит главным фактором, детерминирующим развитие тестикулы, но множество других факторов взаимодействует на более низком уровне регуляции, чтобы поддержать развитие тестикулы и подавить развитие яичника, или наоборот

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

У человека *SRY* — ген с единственным экзоном (Yp11.3), кодирующим 204-аминокислотный транскрипционный фактор бокса группы высокоподвижных белков (HMG — от англ. *high-mobility group*) [97]. Мутации и делеции *SRY* имеют тенденцию группироваться в области, кодирующей бокс HMG. Их выявляют примерно у 10–15% пациентов со спорадическими или семейными формами дисгенезии гонад с кариотипом 46,XY (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.20). Как было описано ранее, транслокации или трансгенной экспрессии *SRY* достаточно, чтобы вызвать развитие тестикулы у людей и мышей с кариотипом XX (см. «Y-хромосома» и рис. 1.5).

У человека *SRY* впервые обнаруживают в гонаде XY на сроке ~42 дня с момента оплодотворения, непосредственно перед дифференцированием бипотентной гонады в тестикулу [99]. Уровни экспрессии достигают максимума, начиная приблизительно с 44-го дня, когда впервые становится видим зачаток тестикулы. Низкоуровневая экспрессия *SRY* у человека ограничена клетками Сертоли (52-й день), в которых она сохраняется во взрослой жизни.

HMG-бокс человеческого SRY — структура с 79 аминокислотами, имеющая умеренную гомологию с SRY других видов (приблизительно 70%) и HMG-боксом связанного SOX-белка (SRY-подобный HMG-бокс; 60%) (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.20) [97]. HMG-бокс состоит из трех α-спиралей, которые могут подвергаться L-образной или бумерангоподобной конфигурации (см. рис. 1.5). HMG-бокс связывается с вариациями на специфичных элементах (AACAAT/A) в малой борозде ДНК и вызывает 40–85-уровневое структурное скручивание в зависимости от последовательности. Точная функция направленной на белок конформации ДНК неизвестна, несмотря на тот факт, что это взаимодействие приводит к расширению малой борозды, раскручиванию ДНК и нарушению основной укладки. Эти эффекты, вероятно, меняют архитектуру ДНК в хроматине и дают возможность другим белковым комплексам взаимодействовать с ДНК, что приводит к активации или супрессии. Другие важные домены SRY — два сигнала ядерной локализации, которые могут взаимодействовать с кальмодулином и импортином-β, чтобы регулировать клеточную локализацию; несколько сывороточных остатков в аминоконце (N-конце) SRY, которые могут пройти фосфорилирование и влиять на связывание ДНК, и карбокси-конце (C-конце), 7-аминокислотная последовательность, которая взаимодействует с PDZ-доменом SRY-взаимодействующего-1 (SIP1) белка [100–104]. Экспрессия SRY, как предполагают, дает толчок клеткам-предшественникам, чтобы они стали преклетками Сертоли. Наглядные исследования химерных гонад XX-XY показали, что большинство клеток Сертоли имеет происхождение, ассоциированное с XY [105, 106]. Эти SRY-позитивные клетки могут сигнализировать другим клеточным поколениям, вызывая дифференцировку по мужскому типу, возможно, через рецептор фактора роста тромбоцитов α [7]. Начало экспрессии SRY сопровождается значительной клеточной пролиферацией и миграцией мезонефральных клеток в развивающуюся тестикулу (рис. 1.9) [5, 105, 106]. Считают, что эти мезонефральные клетки формируют эндотелиальные клетки сосудистой сети, тогда как точное происхождение клеток Лейдига и перитубулярных миоидных клеток остается неизвестным [7]. Кроме того, несмотря на убедительные данные, полученные более 20 лет назад, о том, что SRY служит основным детерминирующим развитие тестикулы геном, о регуляции экспрессии SRY известно относительно немного. Некоторые исследования продемонстрировали, что SF1, WT1 и GATA4 могут регулировать промоторную активность SRY *in vitro*, а также могут быть задействованы MAP3K4 и связанные с инсулином сигнальные пути, но точные механизмы, активирующие SRY в естественных условиях, остаются изучены плохо [107]. Мишени SRY также неизвестны, несмотря на то обстоятельство, что SOX9 — очевидный кандидат. SRY и SF1 могут синергетически регулировать экспрессию SOX9 благодаря специфичной для тестикулы области

https://t.me/medicina_free

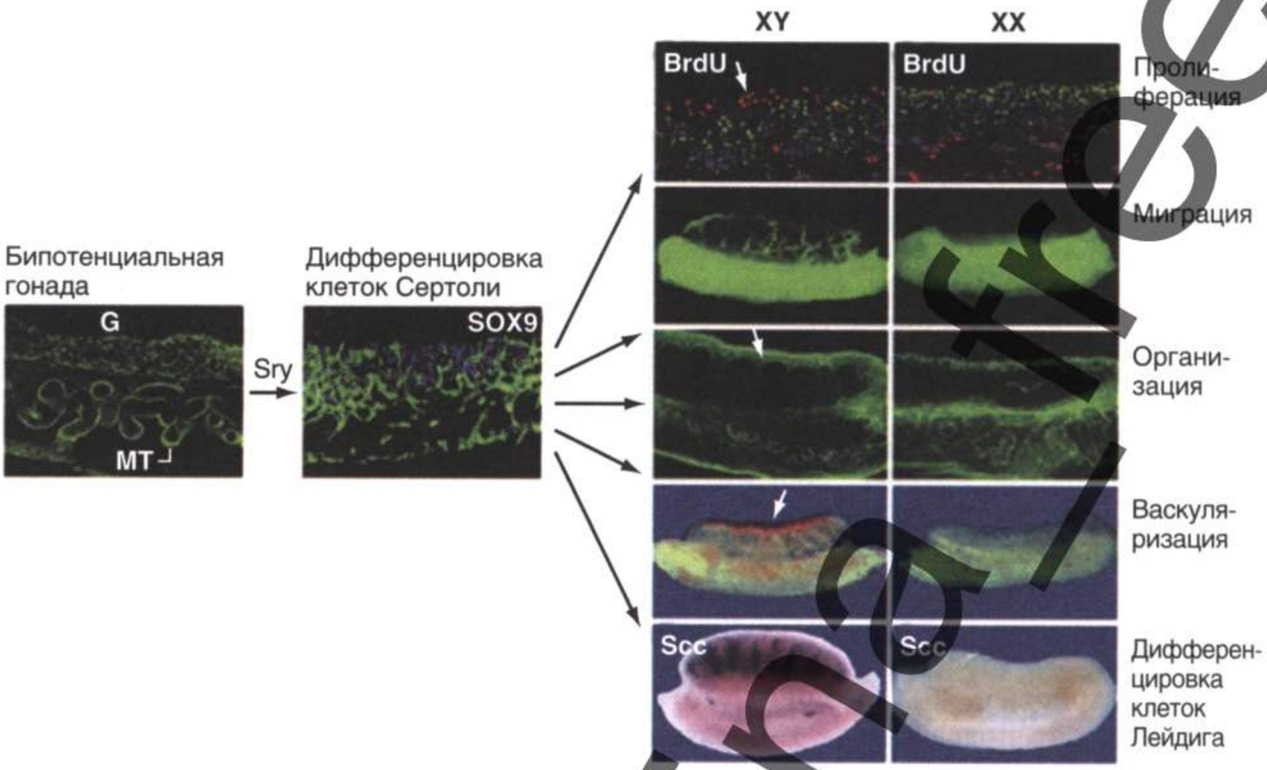


Рис. 1.9. Ключевые морфологические изменения в развивающейся тестикуле мыши. На стадии бипотентной гонады в период 10,5–11,5 дня после оплодотворения отсутствуют морфологические различия между гонадами XY и XX (*крайнее изображение слева*). В гонадах XY экспрессия *SRY* сопровождается экспрессией и ядерной локализацией SOX9 (*синий цвет*) в преклетках Сертоли (*середина*), что приводит к дифференцировке клеток Сертоли через 11,5 дня после оплодотворения [сосудистая сеть и герминативные клетки маркированы молекулой адгезии эндотелиальной клетки тромбоцита (PECAM), *зеленый цвет*]. Между днями 11,5 и 12,5 с момента оплодотворения в гонаде XY (*надписи рядом с правым столбцом*) происходят различные изменения, которые не отмечают в гонадах XX (*правый столбец*). Эти изменения включают пролиферацию целомических эпителиоцитов (отмечено включением 5-бромодезоксиуридина; *красный цвет, стрелка*); миграцию клеток из мезонефроса (показано рекомбинантной культурой гонады дикого типа и мезонефросом, в котором клетки экспрессируют зеленый флюоресцентный белок); структурную организацию зачатков тестикулы (отмечено депонированием ламинина, *зеленый цвет*); специфичную для особи мужского пола васкуляризацию (световая микроскопия с клетками крови, обозначенными *стрелкой*); дифференцировку клеток Лейдига (обнаружено методом гибридизации на месте матричной рибонуклеиновой кислоты для фермента стероидогенеза P450scc). BrdU — бромдезоксиуридин; MT — базальная пластинка мезонефральных трубочек; G — гонада. [Из Brennan J., Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. P. 509–521; использовано с разрешения Macmillan Publishers, Ltd.]

энхансера [82, 108]. Остается неясным, существуют ли другие прямые целевые гены SRY и действует ли SRY так же, как отрицательный регулятор факторов, вовлеченных в супрессию тестикулы, таких как R-спондин 1 или β-катенин.

SOX9 является SRY-связанным фактором HMG-бокса, включающим 3 экзона (509 аминокислот), которому свойственна повышенная экспрессия и ядерная локализация в развивающемся тестикуле вскоре после первой волны экспрессии *SRY* [109–112]. У человека в период 44–52 дня после овуляции SOX9 локализуется исключительно в развивающихся половых зачатках, а в дальнейшем экспрессируется в клетках Сертоли [99]. SOX9 также экспрессируется в развивающемся хряще под действием связанного с паратгормоном белка / сигнальные пути «индейского ежа». Гетерозиготные мутации и делеции *SOX9* приводят к кампомелической дисплазии — тяжелой форме скелетной дисплазии, ассоциированной с дисгенезией гонад приблизительно у 75% пациентов [109, 110]. Мутации были найдены в HMG-боксе гена SOX9 в C-терминальном трансактивационном домене и области, взаимодействующей

https://t.me/medicina_free

с белками температурного шока (например, HSP70) (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY» и рис. 1.20) [111, 112].

Несмотря на тот факт, что SOX9 — главная мишень SRY, SOX9 может быть самостоятельным детерминирующим фактором тестикул, что подтверждено сообщениями о чрезмерной экспрессии SOX9 из-за дублирования 17q24.3–q25.1 у людей с кариотипом 46,XX с бисексуальным строением половых органов или овотестикулярными НФП [113, 114]. Кроме этого, трансгенная экспрессия Sox9 у мышей приводит к развитию тестикул у животных с кариотипом XX, и *«передозированная» полом* особь XX развивается в мужском поле вследствие разрушения регулирующего элемента на 1 Mb раньше по ходу транскрипции, чем расположен ген *Sox9*, что вызывает специфичную для развивающейся тестикулы чрезмерную экспрессию Sox9 [115, 116]. Подобное разрушение цис-регуляторной области, расположенной раньше по ходу транскрипции, приводящее к чрезмерной экспрессии SOX9, вызывает тестикулярные НФП при кариотипе 46,XX [117]. Регулирующая область промотора *SOX9* очень велика. В отношении пациентов с кампомелической дисплазией и дисгенезией гонад сообщают о точках разрыва до 350 Kb от начала гена *SOX9*. У мышей *Sox9* может взаимодействовать напрямую с другими генами-мишенями (например, *Fgf9, Ptgds, Amh*), одновременно вызывая деградацию β-катенина, таким образом стимулируя механизмы развития тестикул, а не их антагонистов (см. рис. 1.8). Саморегуляторные циклы также могут играть свою роль в поддержании экспрессии SOX9.

В период экспрессии SRY и SOX9 (и их ядерной локализации) развивающаяся тестикула претерпевает серию различных клеточных и морфологических изменений (см. рис. 1.9). Понимание этих процессов появилось преимущественно благодаря исследованиям на мышах [5]. Как было упомянуто ранее, первая стадия развития тестикулы у мышей включает пролиферацию Sf1-положительных соматических клеток, приводящую к увеличению предшественников клеток Сертоли и дифференцировке клеток Сертоли. Этот процесс идет под влиянием факторов роста, таких как фактор роста фибробластов (Fgf9) и рецептор Fgfr2. Эти предшественники клеток Сертоли соединяются с перитубулярными миоидными клетками, чтобы сформировать первичные половые тяжи, которые в дальнейшем уплотняются, чтобы сформировать примитивные сперматогенные зачатки (у человека приблизительно через 7 нед после оплодотворения). Развитие половых тяжей сопровождается колоссальной перестройкой гонадной сосудистой сети в развивающейся тестикуле, что нетипично для яичника (см. рис. 1.9) [5, 118]. Эти изменения включают развитие дискретных целомических сосудов, ограничение локализации эндотелиальных клеток во внутритканевом пространстве между половыми тяжами и ускоренное ветвление кровеносных сосудов. На развитие этих сосудистых систем влияют сигнальные системы факторов роста, такие как рецептор фактора роста тромбоцитов α/PTGDS (простагландин синтаза D2), они могут быть подавлены системами Wnt4/β-катенин/фоллистатин у мышей [118]. Эти изменения в сосудистой архитектуре играют важную роль в детерминировании дифференцировки и организации клеток в развивающейся тестикуле, что способствует развитию паракринных взаимодействий и транспортировке андрогенов от развивающихся клеток Лейдига в перинеальный и системный кровоток.

Несмотря на то обстоятельство, что экспрессия SRY играет важную роль как детерминирующий фактор тестикул, очевидно, что для их раннего развития необходимы многие другие факторы (см. рис. 1.7 и 1.8). Некоторые из них могут быть экспрессированы непосредственно в развивающейся тестикуле, в то же время как другие факторы играют благоприятную роль, поддерживая развитие гонады, а также экспрессируются в других развивающихся тканях (например, мозге).

Протеин «пустынный еж» (DHH — от англ. *desert hedgehog*) — представитель сигнального пути «ежей». Он экспрессируется у мышей в эмбриональных клетках Сертоли и интерстиции, играет ключевую роль в дифференцировке перитубулярных миоидных клеток, воздействуя на соответствующий рецептор [119]. Перитубулярные

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

миоидные клетки — плоские клетки, подобные гладкомышечным, окружающие зачатки тестикул. Они необходимы для их развития и структурной целостности. Делеции гена *Dhh* у мыши приводят к нарушению дифференцировки перитубулярных миоидных клеток и клеток Лейдига, а также к снижению андрогенизации у мужчин [119, 120]. В отношении человека сообщали о мутациях *DHH* у пациентов с нарушением тестикулярного развития, с минифасцикулярной невропатией или без нее [121, 122].

DMRT1 (двойной половой Mab3-связанный транскрипционный фактор 1; 9p24.3) кодирует белок с 373 аминокислотами, который гомологичен двойному гену полового развития *дрозофилы* и гену *Mab3* нематоды *Caenorhabditis elegans*. *DMRT1* демонстрирует специфичную для особи мужского пола экспрессию в развивающемся половом гребне, а также экспрессируется в развивающихся клетках Сертоли через 7 нед после оплодотворения [123]. Делеции *Dmrt1* у мышей приводят к нормальной андрогенизации, но с последующим регрессом тестикул при эмбриональном развитии [124]. Доминантная негативная точечная мутация в *DMRT1*, недавно описанная у человека, нарушает развитие гонад и приводит к НФП при кариотипе 46,XY, с проявлениями, аналогичными хорошо известному синдрому делеции 9p [125–127].

ARX (относящийся к безостным гомеобокс-ген, локализованный на X-хромосоме) кодирует транскрипционный фактор, регулирующий миграцию нейронов, развитие мозга и клеток Лейдига. Делеции *Arx* у мышей вызывают патологическое развитие нейронов и блок дифференцировки клеток Лейдига [128]. Мутации в *ARX* у человека приводят к развитию состояния, известного как *X-связанная лиссэнцефалия и бисексуальное строение половых органов* [128]. *MAMLD1* (содержащий мастермайнд-подобный домен 1, ранее называвшийся *CXORF6*) — регулятор эмбрионального функционирования клеток Лейдига. О дефектах в *MAMLD1* известно у новорожденных с тяжелыми формами гипоспадии [129]. Сигналы, поступающие через Pdgf, а также Pdgfrα, как стало известно после делеций этих генов у мышей, также играют важную роль в эмбриональной и взрослой дифференцировке клеток Лейдига [130].

Другие гены, которые, как предполагают, играют роль в раннем развитии тестикулы, были идентифицированы благодаря хромосомным делециям и различным исследованиям экспрессии. К примеру, транскрипционный фактор ATRX (Xq13.3; также известный как *XH2* или *XNP*) — делеция вызывает синдром α-талассемии и задержки психического развития [131]. Синдром включает широкий спектр половых фенотипов от частичной дисгенезии гонад до микропениса. Делеция в локусе, содержащем *SOX8*, приводит к развитию синдрома ATR-16 (α-талассемия, задержка психического развития), поражающего кончик короткого плеча хромосомы 16p [132], а терминальные делеции хромосомы 10 (10q25-qter) часто связаны с мочеполовыми аномалиями и иногда с полной дисгенезией гонад [133]. Более 50 синдромальных состояний и хромосомных перестановок у человека ассоциировано с различными урогенитальными фенотипами [134, 135]. Кроме этого, изучение экспрессии генов в эмбриональной гонаде мыши подтверждает участие в развитии яичка и яичника множества экспрессированных и дифференцированно экспрессированных генов. Более детальный анализ хромосомных нарушений с использованием таких методов, как множественная сравнительная геномная гибридизация, позволяет идентифицировать намного меньшие хромосомные делеции, дупликации и перестановки, которые могут влиять на гены, связанные с половым развитием [136, 137].

Развитие яичника. Много лет считали, что развитие яичника — нерегулируемый (пассивный) процесс, потому что внешний женский фенотип формируется в отсутствие гонадной ткани и мюллеровых структур и сохраняется без антимюллерова гормона (АМГ; также известен как *мюллерова ингибирующая субстанция*). Хотя и раньше было известно, что наличие ПГК необходимо для поддержания овариальной целостности, в настоящее время получены доказательства, что овариальное развитие — активный процесс, требующий экспрессии ряда специфичных генов и факторов, необходимых для активного предотвращения развития тестикулы.

https://t.me/medicina_free

Несколько генов, в том числе *Dazl, Bmp8b, Smad5, Gja4* (ранее известный как *Cx37*), *Foxl2* и семейство POF генов, упоминавшихся ранее, участвуют в овариальном и фолликулярном развитии у мышей [8, 41–50]. Исследования, сравнивающие профили экспрессии генов в тестикулах и яичниках мышей на критических стадиях развития плода (с 10,5 по 13,5 день эмбрионального развития), показали, что определенная субпопуляция овариальных генов (например, ингибиторы фоллистатина, киназы циклина) включается вскоре после начала процесса детерминации тестикулы [13]. Остается неясным, существуют ли какие-либо факторы, детерминирующие развитие яичника, и играют ли эти факторы роль в поддержании овариального развития в отсутствие детерминирующей развитие тестикулы экспрессии гена. Однако вероятно, что существуют определенные активные процессы, потому что многие гены и белки (например, Wnt4, Rspo1/β-катенин, Foxl2, рецепторы эстрогена), а также мейотические герминативные клетки могут противодействовать развитию тестикулы и предотвращать развитие последовательности клеточных поколений мужского типа (см. рис. 1.8) [138–142]. Данные, полученные на мышах, позволяют предполагать, что эти процессы могут продолжаться в яичнике даже после рождения [143].

ФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ИЛИ АНАТОМИЧЕСКИЙ ПОЛ

Развивающаяся гонада производит несколько стероидных и пептидных гормонов, осуществляющих половую дифференцировку и формирование фенотипического пола, определяемого при рождении. Альфред Джост (Alfred Jost) первым продемонстрировал важность эмбриональных тестикулярных андрогенов в этом процессе в 1947 г. [12]. В своих классических экспериментах Джост продемонстрировал, что хирургическое удаление гонад во время эмбрионального развития кролика приводит к развитию женских репродуктивных структур независимо от хромосомного пола эмбриона.

Половая дифференцировка по мужскому типу. *Клетки Сертоли и регресс мюллеровых структур.* Клетки Сертоли играют ключевую роль в поддержании выживания зародышевой клетки и синтезируют два важных пептидных гормона — АМГ и ингибин В. АМГ, гомодимер гликопротеида, — член суперсемейства трансформирующего фактора роста β. У человека он появляется приблизительно с 7–8-й недели после оплодотворения под влиянием ключевых транскрипционных факторов, таких как SOX9, SF1, WT1 и GATA4 (см. рис. 1.1 и 1.6) [144, 145]. АМГ вызывает регресс мюллеровых структур (таких, как фаллопиевы трубы, матка, верхние 2/3 влагалища) вследствие его паракринного воздействия на рецептор АМГ 2-го типа (AMHR2 — от англ. *antimüllerian hormone type 2 receptor*).

Мюллеровы структуры, как оказалось, максимально чувствительны к АМГ между 9 и 12 нед гестации, в то время, когда развивающиеся тестикулы секретируют пиковые концентрации АМГ, но задолго до начала активного синтеза АМГ развивающимся яичником. Следовательно, мальчики с мутациями в генах *AMH* или *AMHR2* могут иметь синдром персистирующих мюллеровых протоков (СПМП) и неопущенные яички, но в остальном нормальные внешние половые органы. И напротив, тяжелые формы дисгенезии гонад с кариотипом 46,XY могут приводить к персистенции мюллеровых структур из-за нарушения развития клеток Сертоли и высвобождения АМГ. В некоторых случаях, когда развитие тестикул в большей степени нарушено с одной стороны, возможно присутствие гемиматки, но в то же время может быть нарушена андрогенизация наружных половых органов, что приводит к неправильному строению внешних половых органов у таких детей. Дефекты, ограниченные стероидогенезом клеток Лейдига при НФП с кариотипом 46,XY, не ассоциированы с персистирующими мюллеровыми структурами, так как образование АМГ клетками Сертоли не страдает. У мальчиков иногда сохраняется небольшой остаток мюллеровых структур в качестве тестикулярного придатка, а маточка или утрикулярный остаток бывают частыми находками у многих детей с НФП при кариотипе 46,XY. Ингибин В подавляет гипофизарную активность фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), но его

https://t.me/medicina_free

местная роль в период развития тестикул не совсем ясна. АМГ и ингибин В могут выполнять важные функции в течение жизни на различных уровнях гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [146].

Фетальные клетки Лейдига и стероидогенез. Фетальные клетки Лейдига развиваются в интерстиции формирующихся тестикул и к 8–9-й неделе с момента оплодотворения начинают секретировать андрогены (см. рис. 1.1) [147]. Увеличение количества эмбриональных клеток Лейдига происходит между 14-й и 18-й неделями гестации, что приводит к заметному росту секреции тестостерона приблизительно на сроке 16 нед [147, 148]. Стероидогенез в эмбриональных клетках Лейдига стимулируется плацентарным хорионическим гонадотропином человека (ХГЧ) в течение первых двух триместров беременности, но развивающаяся гипоталамо-гонадотропная система синтезирует существенное количество лютеинизирующего гормона (ЛГ), начиная приблизительно с 20-й недели гестации [149, 150].

Схема стероидогенеза в тестикулах представлена на рис. 1.10. Роль отдельных ферментов освещена в связи с конкретными нарушениями стероидогенеза в этой главе далее, а также в нескольких подробных обзорах [151]. Вкратце — холестерин попадает в клетки Лейдига благодаря рецепторам липопротеинов низкой или высокой плотности или синтезируется *de novo* в циклах синтеза холестерина либо из эфира холестерина. Стимуляция рецептора ЛГ/ХГЧ соответствующим гликопротеидом увеличивает способность стероидогенного острого регуляторного белка (StAR — от англ. *steroidogenic acute regulatory protein*) переносить холестерин с внешней поверх-

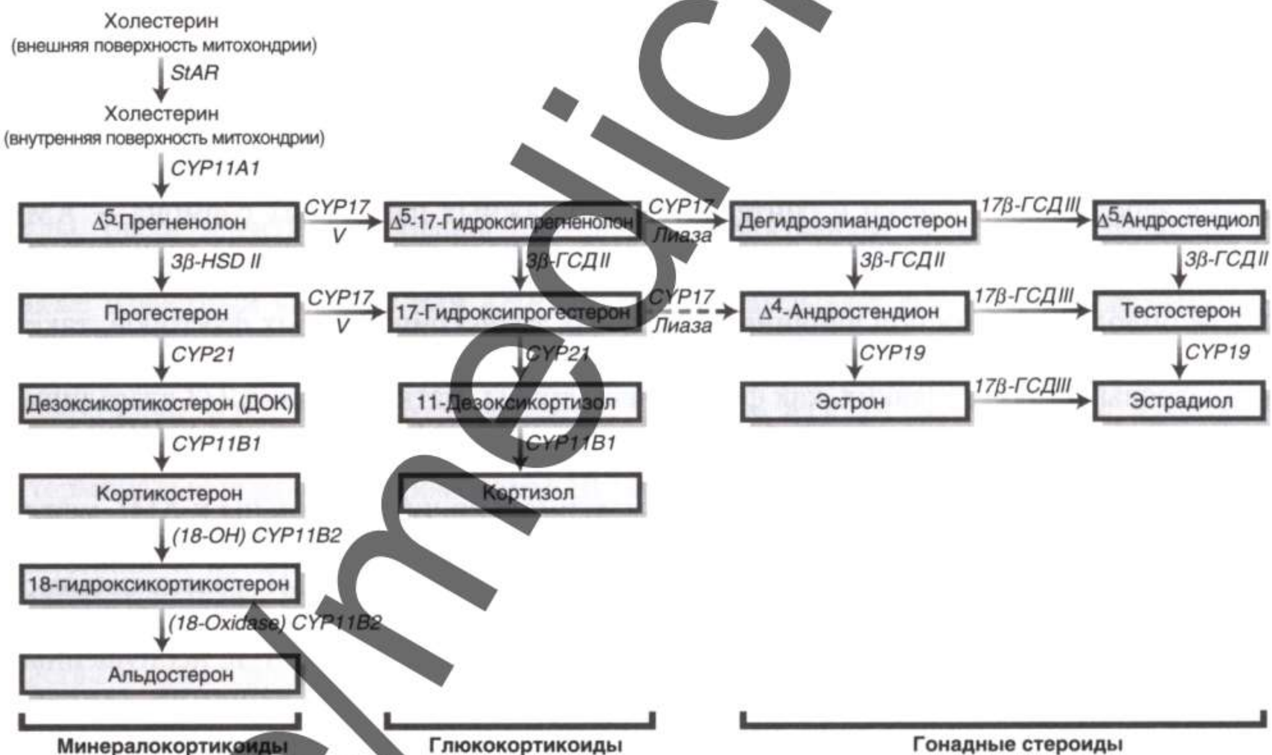


Рис. 1.10. Схематичная диаграмма демонстрирует пути стероидогенеза, приводящие к синтезу андрогенов в тестикулах. У человека основной путь синтеза андрогенов — образование дегидроэпиандростерона из 17-гидроксипрегненолона, а не андростендиона из 17-гидроксипрогестерона. В дальнейшем синтез тестостерона возможен при преобразовании дегидроэпиандростерона в андростендион [3β-гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа (3β-ГСД II)] и под действием 17α-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (17β-ГСД III) — в тестостерон, либо через промежуточный метаболит андростендиол. Во время дифференцировки по мужскому типу тестостерон преобразуется в дигидротестостерон с помощью 5α-редуктазы 2-го типа (не показано). В силу высокого сродства дигидротестостерона с андрогеновыми рецепторами наружные половые органы развиваются по мужскому типу. Синтез минералокортикоидов и глюкокортикоидов происходит в надпочечниках. Дополнительное или альтернативное образование дигидротестостерона возможно в тестикулах плода

https://t.me/medicina_free

ности митохондриальной мембраны на внутреннюю [152]. Первый фактор, ограничивающий скорость синтеза стероидных гормонов, включает три различные реакции: 20α-гидроксилирование, 22-гидроксилирование и отщепление боковой цепи холестерина, что приводит к образованию прегненолона и изокапроновой кислоты. Эти реакции катализируются общим ферментом P450scc (CYP11A1).

Прегненолон конвертируется в прогестерон микросомальным ферментом 3β-гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа (3β-ГСД 2-го типа) или может пройти 17α-гидроксилирование под воздействием P450c17 (CYP17), чтобы стать 17-гидроксипрегненолоном. CYP17 также обладает 17,20-лиазной активностью, что позволяет отщеплять углеродные цепи в положении C17 и C20 от 17-гидроксипрегненолона, приводя к образованию дегидроэпиандростерона (ДГЭА). Эта 17,20-лиазная активность стимулируется в присутствии Δ5-субстрата, окислительно-восстановительных компонентов, таких как оксидоредуктаза P450, цитохром b5 и при фосфорилировании серина. Эти реакции у человека потенцируются относительным изобилием этих факторов в клетках Лейдига, и андрогены синтезируются преимущественно благодаря образованию ДГЭА из 17-гидроксипрегненолона, а не андростендиона из 17-гидроксипрогестерона [153]. В дальнейшем синтез тестостерона возможен при преобразовании ДГЭА в андростендион (3β-ГСД 2-го типа), а под действием 3β-ГСД 3-го типа — в тестостерон либо через промежуточный метаболит андростендиол (см. рис. 1.10). В процессе формирования мужского пола тестостерон подвергается локальному преобразованию в дигидротестостерон (ДГТ) под действием 5α-редуктазы 2-го типа. Высокая аффинность ДГТ к AR приводит к андрогенизации внешних половых органов. Исследования фенотипа пациентов с дефицитом оксидоредуктазы P450 и эмбрионов кенгуру-валлаби позволяют предлагать, что у человека в тестикулах эмбриона может существовать альтернативный путь синтеза ДГТ (см. «Дефицит оксидоредуктазы P450») — так называемый «закулисный» путь (рис. 1.11) [154, 155].

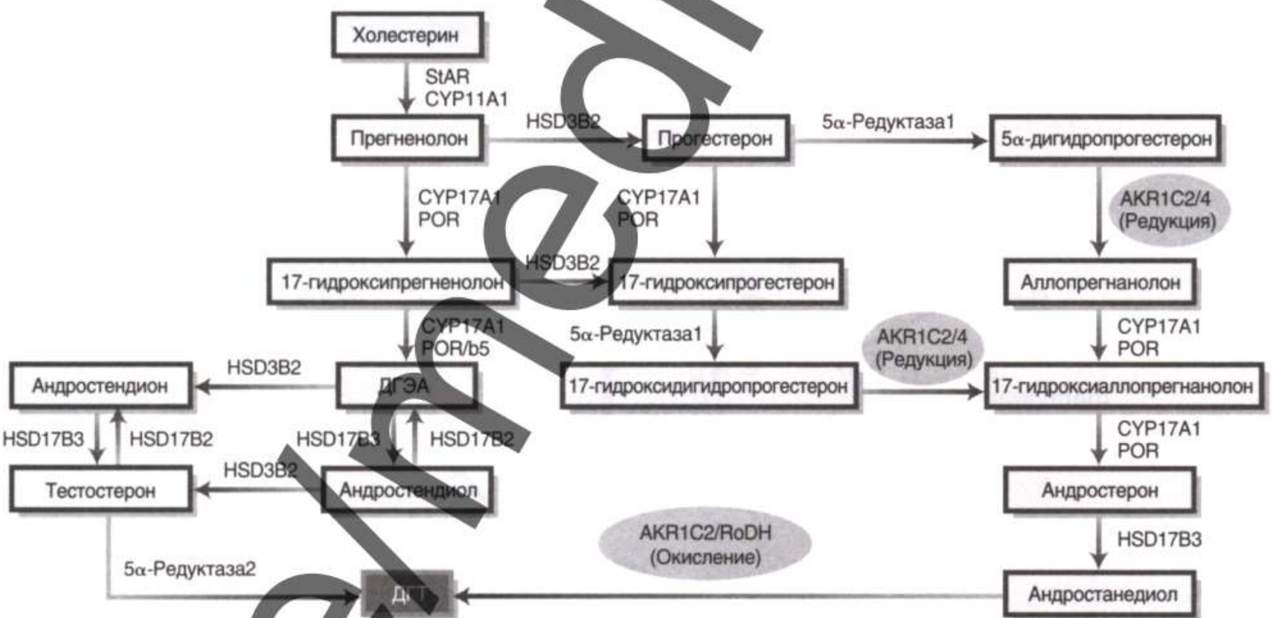


Рис. 1.11. Классические и альтернативные («закулисные») пути синтеза дигидротестостерона (ДГТ). Классический путь, приводящий к синтезу ДГТ, показан слева. Альтернативный путь, потенциально участвующий в синтезе ДГТ, показан справа. Альтернативный путь включает действие дополнительных ферментов: 5α-редуктазы 1-го типа (кодируется геном *SRD5A1*), AKR1C2 (3α-редуктаза 3-го типа), возможно, AKR1C4 (3α-редуктаза 1-го типа) и RoDH (3-гидроксиэпимераза, кодируется геном *HSD17B6*). ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДГП — дегидропрогестерон; ГСД — гидроксистероиддегидрогеназа; POR — оксидоредуктаза P450; StAR — стероидогенный острый регулирующий белок. [Из Flück C.E., Meyer-Böni M., Pandey A.V. et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation // Am. J. Hum. Genet. 2011. Vol. 89. P. 201–218; использовано с разрешения Elsevier, Inc.]

https://t.me/medicina_free

Местный синтез тестостерона стабилизирует вольфовы структуры, такие как придатки тестикул, семявыносящие протоки и семенные пузырьки. В то же время мощный метаболит ДГТ вызывает андрогенизацию внешних половых органов и урогенитального синуса (рис. 1.12). У мужчины урогенитальный синус преобразуется в простату и предстательную часть мочеиспускательного канала, половой узелок развивается в головку полового члена, урогенитальные (уретральные) складки срастаются, чтобы сформировать ствол пениса, а урогенитальные (лабиоскротальные) валики формируют мошонку (рис. 1.13, 1.14) [156]. Различия между клитором и пенисом на этом этапе определяются прежде всего размером, а также сращением малых половых губ для дальнейшего формирования кавернозных тел.

Тестостерон и ДГТ осуществляют свое влияние через AR (AR; Xq11–q12), который служит транскрипционным фактором. Более подробное описание AR и его действий представлено далее (см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY»). О его участии в развитии вольфовых структур (тестостерон-чувствительных) и в основных тканях-мишенях (ДГТ-чувствительных) известно совсем не много. Исследования на мышах позволили выявить много факторов, необходимых для развития вольфовых протоков (например, Gdf7, Bmps4, Bmps7, Bmps8a, Bmps8b, Hoxa10, Hoxa11) и роста полового бугорка (например, Fgfs, Shh, Wnts, Hoxa13, Hoxd13, Bmp/ноггин, сигнальный эфрин). Нарушение действия андрогенов раз-

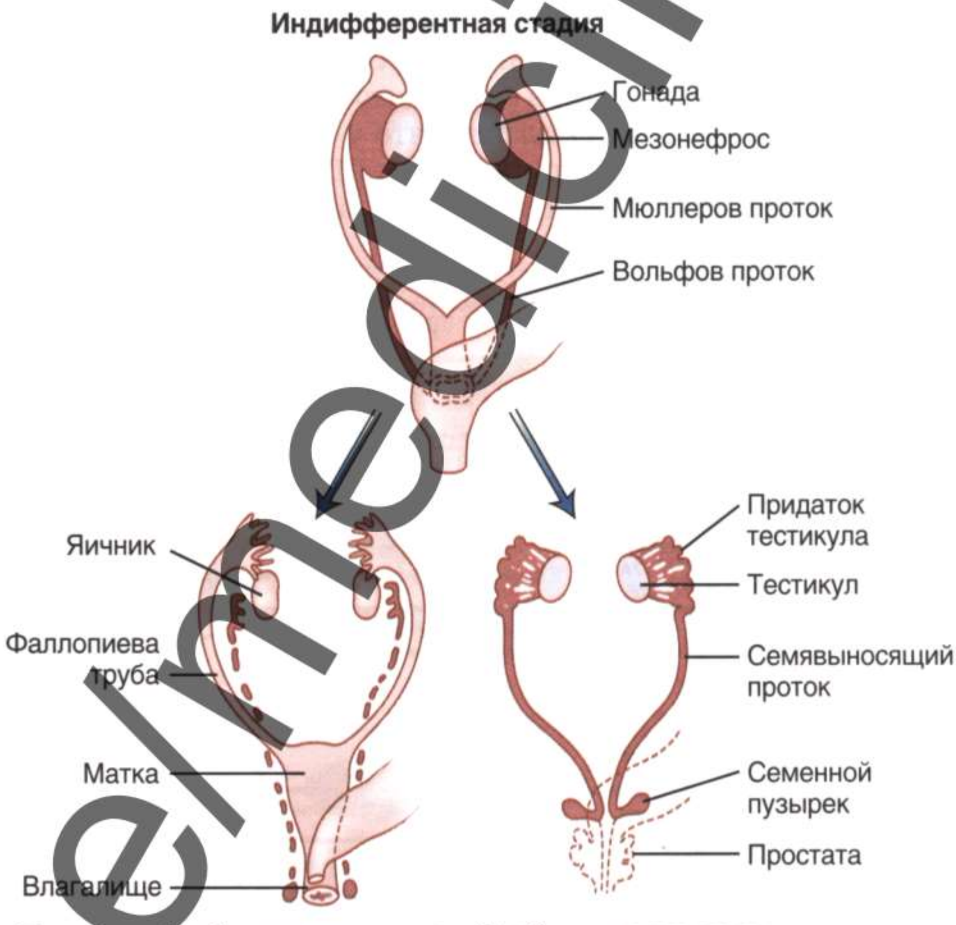


Рис. 1.12. Эмбриональная дифференцировка женских и мужских половых протоков из вольфовой и мюллеровой примордиальной ткани до опущения яичка в мошонку. У женщин мюллеровы структуры сохраняются, чтобы сформировать маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища. Нижняя часть влагалища и уретра образуются из урогенитального синуса. У мужчин из вольфовых структур развиваются придатки яичек, семявыносящие канальцы и семенные пузырьки, тогда как предстательная железа и предстательная часть уретры образуются из урогенитального синуса. В некоторых случаях у мужчин в качестве придатка тестикулы может сохраняться небольшой остаток мюллеровых структур

https://t.me/medicina_free

вивается при нескольких синдромальных состояниях, что может отражать дефекты генов, ответственных за реакцию тканей-мишеней и рост полового бугорка (например, *HOXA10, HOXA13*).

Опущение тестикул — двухэтапный процесс, который начинается приблизительно на 8-й неделе гестации и обычно завершается к середине III триместра [157]. Начальная *абдоминальная* стадия опущения тестикул (8–15 нед) включает сокращение и утолщение направляющей связки и дегенерацию эмбриональной краниосуспензорной связки. Эта стадия регулируется самой тестикулой благодаря секреции таких факторов, как инсулиноподобный белок 3 (INSL3 — от англ. *insulin-like 3*; релаксин-подобный фактор) и его G-протеиновый рецептор, GREAT (также называется LGR8

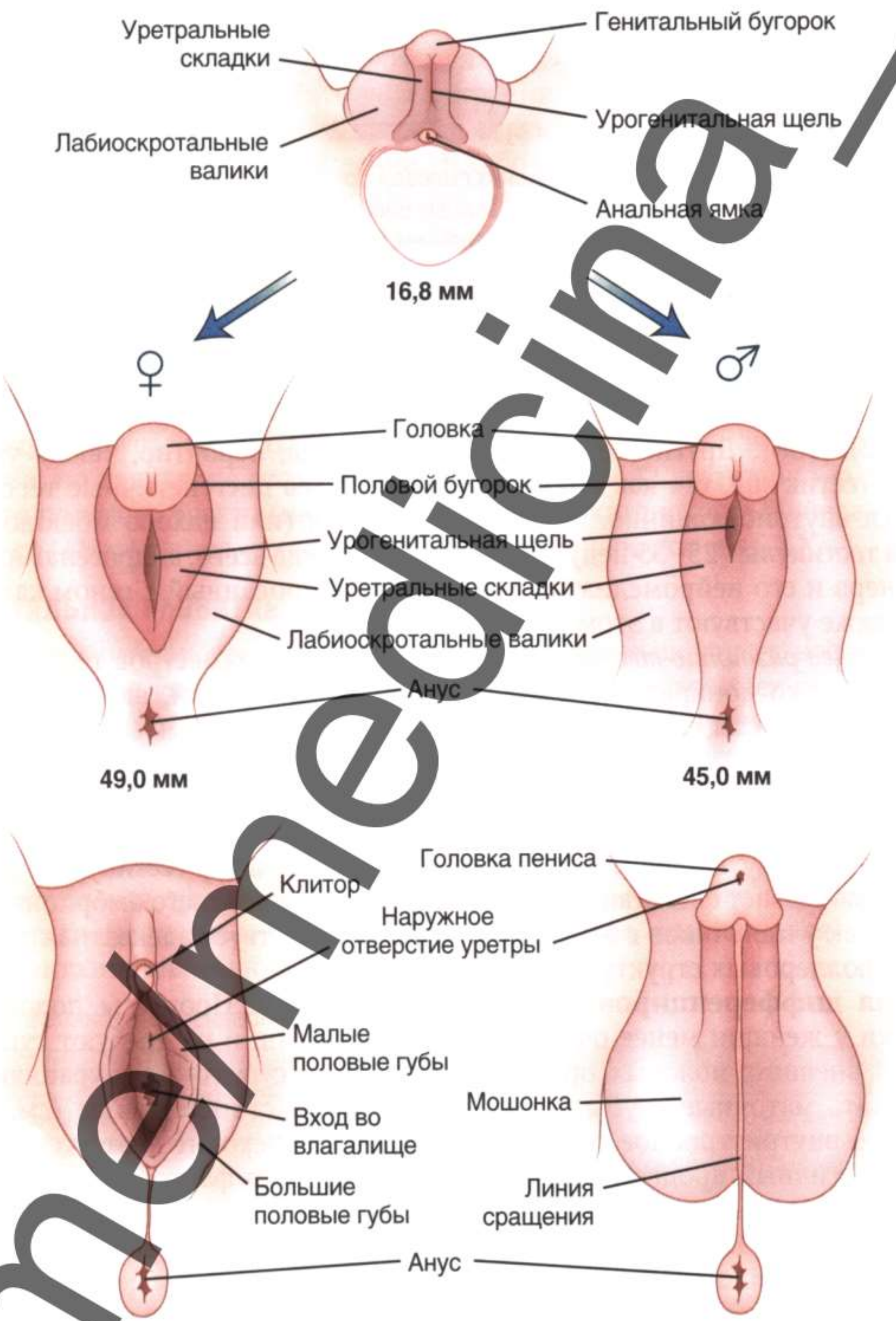


Рис. 1.13. Дифференцировка мужских и женских внешних половых органов. [Адаптировано из Spaulding M.H. The development of the external genitalia in the human embryo // Contrib. Embryol. Carnegie Inst. 1921. Vol. 13. P. 69–88]

https://t.me/medicina_free

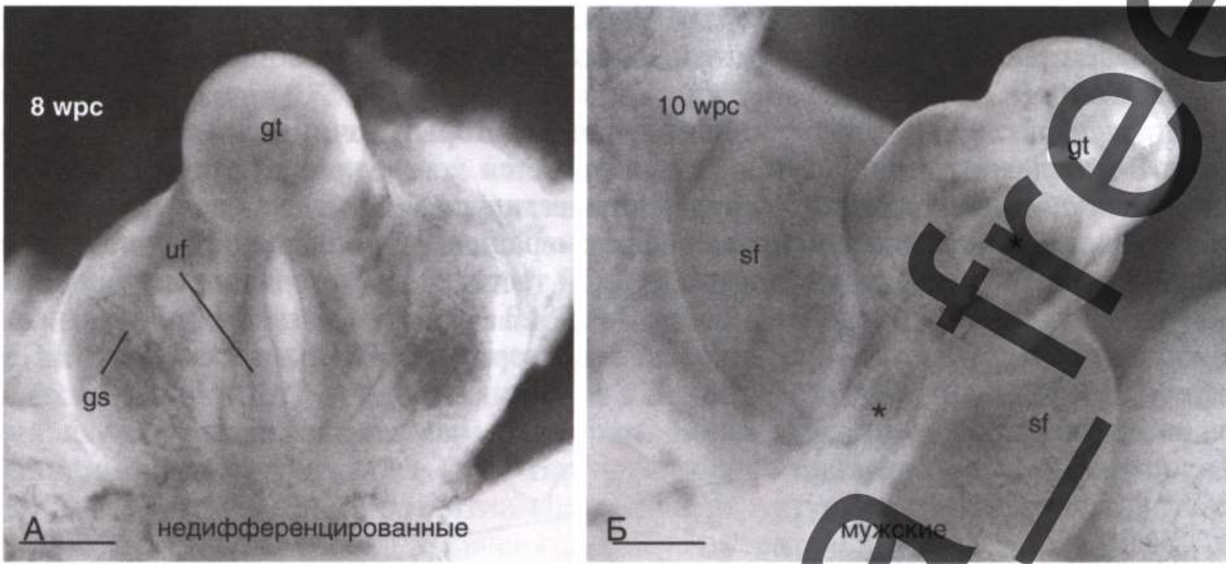


Рис. 1.14. Дифференцировка мужских внешних половых органов у человека между 8-й и 10-й неделями после оплодотворения. А — недифференцированные внешние половые органы человека на сроке 8 нед гестации (8 wpc). Б — дифференцировка скротальных складок и слияние уретральных складок (звездочки указывают на проходимые области с обеих сторон) через 10 нед после оплодотворения (10 wpc). gs — половой валик; gt — половой бугорок; sf — скротальные складки; uf — уретральные складки. Шкалы (полоски внизу): 500 мкм. [Из Goto M., Piper Hanley K., Marcos J. et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. P. 872–874; использовано с разрешения American Society for Clinical Investigation, copyright 2006]

или RXFP2) [158]. Другие тестикулярные факторы, вероятно, также участвуют в опущении тестикулы, так как в большинстве случаев дисгенетичные тестикулы располагаются внутрибрюшинно. Следующая паховая (или пахово-мошоночная) фаза опущения тестикулы (25–35 нед) регулируется, прежде всего, андрогенами. Бедренно-половой нерв и его нейромедиатор пептид, ассоциированный с геном кальцитонина (CGRP), также участвуют в этом процессе.

Последующее развитие тестикул. В течение II и III триместров тестикулы претерпевают несколько конкретных морфологических изменений, включая уменьшение эмбриональной массы клеток Лейдига, удлинение и извитость семенных канальцев. В это время не происходит никакого дальнейшего значимого развития половых клеток, и семявыносящие канальцы не растут до более позднего периода в детстве. Однако на данном этапе на тестикулу могут воздействовать грубые повреждающие факторы. К примеру, синдром исчезающей (отсутствующей) тестикулы с наибольшей вероятностью бывает следствием нарушений в период позднего эмбрионального развития, так как у мальчиков с этим состоянием присутствует адекватная андрогенизация и нет мюллеровых структур.

Половая дифференцировка по женскому типу. Процессы половой дифференцировки у женщин менее очевидны, чем у мужчин, и не требуют существенных изменений внешних половых органов. Мюллеровы структуры сохраняются, чтобы сформировать маточные трубы, матку и верхнюю часть влагалища (см. рис. 1.12). Нормальное внутриутробное развитие у мышей происходит в отсутствие яичника, но это не пассивный процесс, так как необходима масса факторов для внутриутробного развития (например, Pax2, Lim1, Emx2, Wnt4/Lp, Hoxa13) и дифференцировки (например, Wnt7a, Hoxa10, Hoxa11, Hoxa13, прогестерон и рецепторы эстрогена) [159]. Отсутствие локального синтеза тестостерона приводит к дегенерации вольфовых структур. Из урогенитального синуса развиваются уретра и нижняя часть влагалища, из полового бугорка — клитор, урогенитальные (уретральные) складки формируют малые половые губы, а урогенитальные (лабиоскротальные) валики — большие половые губы (см. рис. 1.12 и 1.13).

https://t.me/medicina_free

В отличие от тестикулы, развивающийся яичник не экспрессирует рецепторы к ФСГ и ЛГ/ХГЧ до завершения 16-й недели гестации. Приблизительно на 20-й неделе концентрация ФСГ в плазме крови достигает пика, и формируются первые первичные фолликулы [150]. К 25-й неделе гестации яичник имеет четкие морфологические характеристики. Фолликулогенез может продолжаться, и некоторые граафовы пузырьки развиваются к III триместру [8]. Хотя некоторые исследования позволили предположить, что ранний эмбриональный яичник может синтезировать стероиды, количество эстрогенов, секретируемых развивающимся яичником, вероятно, будет незначительным по сравнению с плацентарным синтезом эстрогена, и яичник, как предполагают, остается обычно пассивным до активации в период полового созревания [16].

Ряд состояний может влиять на внутриутробное женское половое развитие. Воздействие андрогенов на плод приводит к андрогенизации внешних половых органов. Матка присутствует, но местная концентрация тестостерона, как правило, недостаточна, чтобы стабилизировать вольфовы структуры, так как андрогены обычно имеют надпочечниковое происхождение. Наиболее часто андрогенизация плода с кариотипом 46,XX развивается в результате нарушений надпочечникового стероидогенеза [например, дефицит 21-гидроксилазы (CYP21), 11β-гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы P450] или умеренных андрогенных эффектов вследствие преобразования избыточного ДГЭА при дефиците 3β-ГСД 2-го типа (будет рассмотрено позже). Редкие причины андрогенизации включают дефицит ароматаз, резистентность к глюкокортикоидам, овотестикулярные НФП и материнские вирилизирующие опухоли (например, лютеома беременности). Предполагают, что причиной внутриутробной андрогенизации может быть воздействие определенных химических веществ во время беременности, но данные по этому вопросу ограничены. О других аномалиях развития женского полового тракта (например, синдром Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера) — см. «Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX».

ПСИХОСЕКСУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ

Традиционно считают, что психосексуальное развитие включает нескольких различных компонентов (табл. 1.2). *Половая идентификация* отражает самопредставление человека или его самостоятельную идентификацию как мужчины или женщины (учитывая, что некоторые люди могут не идентифицировать себя исключительно с точки зрения бинарной модели). *Гендерная роль* (полоролевое поведение) описывает выражение или изображение психологических особенностей, которые диморфичны в рамках популяции в целом, например предпочтения в выборе игрушек и физическая агрессия. *Сексуальная ориентация* относится к выбору полового партнера и эротического интереса (например, гетерополовая, биполовая, гомополовая) и включает поведение, фантазии и влечение.

Таблица 1.2. Терминология гендерного поведения

Термин	Объяснение
Половая идентификация	Идентификация своего пола как мужского или женского
Половая роль	Демонстрация диморфичного полового поведения Агрессия Формирование семейных навыков Партнерские и групповые взаимодействия Приклеивание ярлыков (например, «пацанка») Уход за внешностью
Сексуальная ориентация	Выбор сексуального партнера

https://t.me/medicina_free

За последние 50 лет увидело свет множество противоположных теорий о природе психосексуального развития и влиянии хромосом, гормонов, мозговых структур, социального и семейного окружения на его различные компоненты. В большинстве этих работ изучали грызунов и приматов. К примеру, Young и соавт. первыми в 1959 г. показали, что воздействие на морских свинок тестостерона во время беременности приводит к изменению поведения потомков женского пола при спаривании [160]. Эти эффекты особенно выражены, если воздействие приходится на критический период, а также у грызунов и некоторых приматов может частично зависеть от превращения андрогенов в эстрогены благодаря ароматизации, активности рецепторов и социальной среде [161]. Позже интерес сосредоточился на влиянии генов и хромосом на половое поведение. К примеру, исследования вариабельности экспрессии генов в развивающемся мозге мышей продемонстрировали повышенную экспрессию различных генов X- и Y-хромосом на стадии раннего эмбрионального развития, предшествующую значимой секреции андрогенов развивающимися тестикулами [162]. Исследования мышей, у которых ген *Sry* был удален (XYSRY-) или трансгенным образом экспрессирован (XXSRY), продемонстрировали явные нейроанатомические различия между мышами с кариотипом XY и XX, независимо от развития гонады и эндокринного статуса [163]. Эти результаты подтверждают, что факторы, обусловленные комплектом хромосом, по крайней мере, обладают возможностью оказывать влияние на психосексуальное развитие независимо от действия половых гормонов, и для исследований могут быть более приемлемы модели, объединяющие классические организационные и активационные эффекты с эффектами половых хромосом [164].

Понимание сложных вопросов, связанных с человеческим психосексуальным развитием, намного более неоднозначно, особенно потому, что половая идентификация — компонент психосексуального развития, ее невозможно с легкостью оценить на примере других видов. Многие годы считали, что половая идентификация коррелирует с биологическим полом при условии, что ребенок был воспитан однозначно, а соответствующие хирургические и гормональные методы лечения были применены в соответствии с выбранным полом. Эта теория подразумевала психополовой нейтралитет при рождении, но это предположение подверглось пересмотру с точки зрения потенциальной важности пренатальных (например, эндокринных) и врожденных (например, хромосомных) влияний на психополовое развитие [165, 166]. Прямые данные, которые могли бы позволить оценить такие эффекты у человека, ограничены, но исследования женщин с синдромом полной нечувствительности к андрогенам (СПНА) свидетельствуют против явного влияния генов Y-хромосомы на психополовое развитие человека, так как, несмотря на кариотип 46,XY, психополовое развитие бывает почти всегда женским [167]. Однако гендерные особенности людей с Y-хромосомой и различной степенью подверженности влиянию андрогенов или с различной чувствительностью к андрогенам [например, синдром частичной нечувствительности к андрогенам (СЧНА), дефицит 17β-ГСД, дефицит 5α-редуктазы] могут варьировать, и порой трудно предсказать их долгосрочную половую идентификацию [168, 169].

Пренатальное воздействие андрогенов может также влиять на определенные аспекты психополового развития у особей с кариотипом 46,XX [166, 170]. Девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников (ВДКН), имеющие более тяжелые мутации и более выраженную андрогенизацию, с большей вероятностью будут предпочитать игрушки для мальчиков и иметь более очевидные мужские предпочтения во взрослой жизни [171]. Пренатальное воздействие андрогенов может также быть ассоциировано с другими психологическими аспектами, такими как половая ориентация [172]. Однако ассоциацию между выраженным пренатальным воздействием андрогенов и половой идентификацией обычно не отмечают, за исключением отдельных случаев тестикулярных НФП [173]. Несмотря на то обстоятельство, что гендерная неудовлетворенность (то есть недовольство выбранным полом) более распространена у людей с

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

НФП, более 90% пациентов с ВДКН и кариотипом 46,XX, если они зарегистрированы как девочки в грудном возрасте, в дальнейшем идентифицируют себя как женщин [166, 174]. Очень немногих пациентов с ВДКН вследствие поздней диагностики воспитывали как мальчиков на фоне кариотипа 46,XX. Несмотря на это, случаи трансгендерной идентификации встречаются значительно чаще, чем считали ранее [175, 176]. Причины гендерной неудовлетворенности плохо изучены, и зависимость от кариотипа, пренатального воздействия андрогенов, степени половой вирилизации и выбранного пола иногда труднопредсказуема. Поскольку половая идентификация, гендерное поведение и половая ориентация — отдельные компоненты психосексуального развития, важно понимать, что интерес к однополым отношениям (относительно пола выращивания) или сильный трансгендерный интерес у человека с НФП не обязательно являются индикатором неправильного выбора пола [3].

Сложности оценки половой идентификации у маленьких детей затрудняют поиск момента времени, когда она формируется. Предполагают, что это происходит между 18 и 36 мес или даже раньше [177]. Многие диморфные ассоциированные с полом различия в мозговых структурах, которые идентифицируют в период позднего детства, полового созревания или взрослой жизни, не выявляются в раннем детстве, поэтому они неприменимы как критерии при выборе пола [178, 179]. Как показали результаты обследования некоторых пациентов с такими состояниями, как дефицит 5α-редуктазы, может существовать потенциальная пластичность психополового развития, что позволяет менять пол в подростковом возрасте. Необходимо лучшее понимание процессов человеческого психосексуального развития и влияний различных форм НФП, чтобы помочь правильно выбрать пол в раннем возрасте и оказывать психологическую поддержку в будущем. Некоторые люди с НФП не вписываются в бинарную модель пола. В нескольких странах произошли важные юридические изменения, позволяющие признать это и не указывать пол как мужской или женский в паспортах. Тем не менее во многих сообществах все еще сохраняется строго бинарное представление о поле, и людям, чувствующим, что они не соответствуют бинарной модели, трудно самовыразиться.

Развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси у плода

Эмбриональное гипоталамо-гонадотрофное развитие происходит у человека, начиная с 6 нед после оплодотворения, параллельно с процессами детерминации пола и дифференцировки. Оно включает миграцию нейронов, синтезирующих гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ), от решетчатой пластинки до эмбрионального гипоталамуса, развитие гипоталамических ядер, формирование передней доли гипофиза из кармана Ратке, дифференцировку и созревание гонадотрофов гипофиза, которые способны синтезировать ЛГ и ФСГ, как часть функциональной гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Дефекты на этих уровнях могут привести к ряду клинических состояний, таких как синдром Кальманна, врожденный изолированный гипогонадотропный гипогонадизм (ИГГ) или недостаточность гонадотропина как часть множественного дефицита гормонов гипофиза.

Несмотря на то обстоятельство, что развитие гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси идет у человека параллельно с половым развитием, обычно считают, что импульсная секреция ЛГ и ФСГ отсутствует, поэтому не оказывает влияния на гонады приблизительно до 20-й недели с момента оплодотворения [150]. Главные эффекты гонадотропинов заключаются в поддержании последних стадий тестикулярного стероидогенеза, обеспечивающего удлинение полового члена, а также паховую стадию опущения тестикул. Следовательно, мальчики с врожденной недостаточностью гонадотропинов имеют риск недоразвития полового члена (микропенис) и двустороннего

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

крипторхизма. Подобным детям, вероятно, необходимо проводить скрининг ассоциированных состояний, таких как агенезия почек при синдроме Кальманна, дефицит гормона роста (ДГР) и адренокортикотропного гормона (АКТГ) (вызывает гипогликемию) при пангипопитуитаризме. Классически у мальчиков с гипоталамической или гипофизарной недостаточностью гонадотропинов нет гипоспадии, поскольку слияние уретральных складок происходит до 20-й недели гестации. В редких случаях гипоспадия сосуществует с нарушениями гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что свидетельствует о патологии какого-то до сих пор неизвестного общего регулирующего фактора или факторов.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось в грудном возрасте и детстве

При рождении младенец освобождается от влияния материнских и плацентарных гормонов и проходит ряд значительных эндокринных изменений.

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У МАЛЬЧИКОВ

У мальчиков низкую концентрацию тестостерона можно обнаружить стандартными методами при рождении, но она падает в течение первых нескольких дней жизни. В дальнейшем, приблизительно в возрасте 6 нед, происходит повторная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, что в возрасте 2–3 мес приводит к пикам тестостерона, соответствующим среднепубертатным значениям (рис. 1.15) [180, 181]. Пик тестостерона ассоциирован с ускорением роста пениса в длину и может быть частично связан с ранним постнатальным созреванием гоноцитов в тестикуле [181]. В дальнейшем к 6-месячному возрасту гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось перестает функционировать и остается пассивной до начала полового созревания в позднем детстве.

При рождении ингибин В имеет высокую концентрацию, которая стремительно снижается в течение первых 2 лет жизни, прежде чем повыситься в период полового созревания в 11–15 лет (см. рис. 1.15) [182, 183]. Концентрация АМГ, наоборот, остается высокой с рождения на протяжении детства и уменьшается до низких значений с началом полового развития (см. рис. 1.15) [144, 145]. АМГ и ингибин В могут быть полезными маркерами активной тестикулярной ткани у мальчиков с крипторхизмом, анорхизмом и НФП с кариотипом 46,XY. Исследование гена *INSL3* может стать дополнительным маркером тестикулярной целостности в дальнейшем [184, 185].

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ЭНДОКРИННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ДЕВОЧЕК

Ранние постнатальные эндокринные события у девочек менее изучены. Плацентарная секреция эстрогена может привести к увеличению молочных желез до рождения, и в связи с выбросом эстрогенов и прогестерона через несколько дней после рождения возможно незначительное менструальноподобное кровотечение. Вероятно, у девочек в грудном возрасте также происходит дискретная активация гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Поддающиеся обнаружению концентрации эстрадиола [5–20 пг/мл (20–80 пмоль/л)] и ингибина В (50–200 пг/мл) выявляют в первые месяцы жизни, а поразительно высокие концентрации ФСГ с выраженной индивидуальной вариабельностью возможны в грудном возрасте и раннем детстве [медиана 3,8 МЕД/л; диапазон 1,2–18,8 МЕД/л (2,5–97,5%) у 3-месячных здоровых доношенных девочек] [186]. Ингибин А был предложен как маркер овариальной ткани в период новорожденности у детей с возможными овотестикулярными НФП, но его концентрации ниже определяемых пределов у многих новорожденных доношенных девочек, и для его обнаружения может понадобиться стимуляция ФСГ [187].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

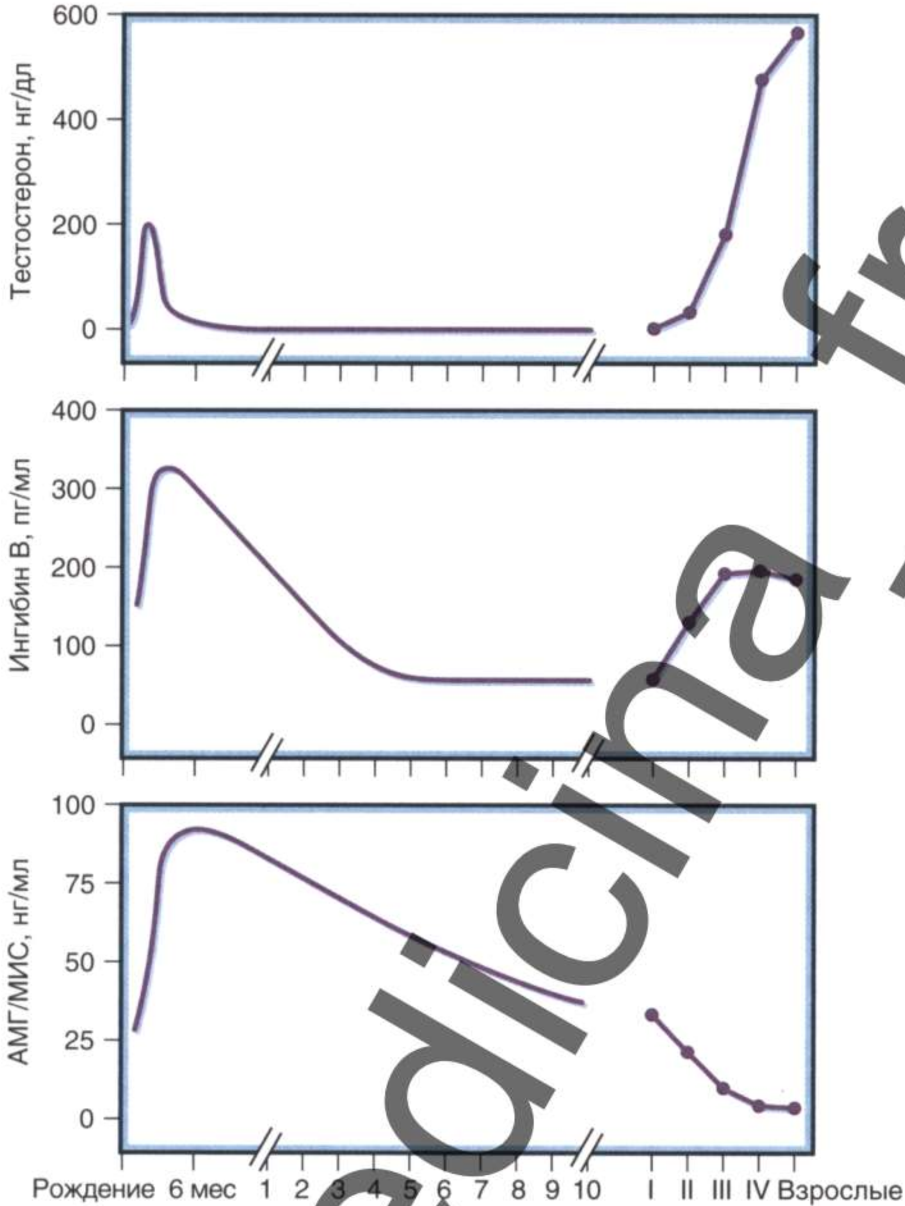


Рис. 1.15. Типичные постнатальные изменения тестостерона, антимюллерова гормона (АМГ/МИС) и ингибина В у здоровых мужчин от рождения до взрослой жизни. Стадии полового развития (I–IV). Пересчет: тестостерон, нг/дл × 0,0347 для нмоль/л; АМГ/МИС, нг/мл × 7,14 для пмоль/л; диапазоны могут меняться в зависимости от лабораторного метода, поэтому даны только значения, демонстрирующие тенденции во времени; МИС — мюллерова ингибирующая субстанция

НАРУШЕНИЯ (ОТКЛОНЕНИЯ) ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

НФП могут быть представлены широким спектром фенотипов в зависимости от причины и тяжести патологии. С этим состояниями могут сталкиваться различные медицинские работники, включая неонатологов, генетиков, урологов, гинекологов и терапевтов. Когда младенец рождается с неправильно сформированными половыми органами, необходимость дальнейшего обследования обычно не вызывает сомнения. Однако пациенты с кариотипом 46,XY и тотальным дефицитом 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы могут впервые обратиться в раннем подростковом периоде с артериальной гипертензией и задержкой полового развития, а молодые женщины с полной нечувствительностью к андрогенам (46,XY) могут впервые прийти на прием к гинекологу в связи с аменореей.

Значительный прогресс в понимании молекулярных основ развития гонад достигнут в течение последних 20 лет. Однако, несмотря на описание нескольких новых

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

моногенных заболеваний, вызывающих дисгенезию гонад у человека, а также открытие новых генов-кандидатов благодаря исследованиям на мышах, доля пациентов с нарушениями развития гонад, у которых диагноз можно подтвердить на молекулярном уровне, остается неутешительно низкой (около 25%). В то же время молекулярный диагноз классических нарушений стероидогенеза можно установить в большинстве ситуаций. Выявление точных причин различных НФП может иметь большое значение при выборе пола, ожидании терапевтического эффекта (например, при заместительной терапии андрогенами), оценке ассоциированных симптомов (например, дисфункции надпочечников) и онкологического риска, определении вероятности деторождения и разработке долгосрочных рекомендаций для пациента и его семьи. Однако долгосрочные исследования исходов лечения часто неудовлетворительны, и доказательный подход к терапии во многих случаях невозможен.

Номенклатура и классификация нарушений формирования пола

НФП можно определить как «врожденные состояния, при которых формирование хромосомного, гонадного или анатомического пола неправильное» [1]. Это достаточно широкое определение, чтобы включить такие состояния, как экстрофия клоаки, но достаточно узкое, чтобы не включать, например, нарушения полового созревания. Табл. 1.3 демонстрирует, как такую систему классификации можно применить к НФП. Список не исчерпывающий, но служит основой для дальнейшего обсуждения наиболее частых причин НФП, таких как патология половых хромосом (хромосомные НФП), нарушения развития тестикул и андрогенизации (НФП, 46,XY), нарушения развития яичников и избыток андрогенов (НФП, 46,XX) (см. рис. 1.2). Как было изложено выше, кариотип действительно в некоторых ситуациях определяет пол. И кариотипирование, выполненное в короткие сроки, может стать очень полезной стартовой площадкой для определения направления исследований, помочь в консультировании семьи по вопросам наиболее вероятных причин заболевания и перспектив развития ребенка. Цель — установить точный диагноз у каждого ребенка, даже если он достаточно широк, например тестикулярная дисгенезия.

Таблица 1.3. Пример классификации нарушений формирования пола

Хромосомные НФП	НФП при кариотипе 46,XY	НФП при кариотипе 46,XX
A. 47,XXY (синдром Кляйнфелтера и варианты). B. 45,X (СТ и варианты). C. 45,X/46,XY (смешанная дисгенезия гонад). D. 46,XX/46,XY (химеризм)	A. Нарушения развития гонад (тестикул). 1. Полная или частичная дисгенезия гонад (например, *SF1/NR5A1*, *WT1*, *GATA4*, *FOG2/ZFPM2*, *CBX2*, *SRY*, *SOX9*, *MAP3K1*, *DMRT1*, *TSPYL1*, *DHH*, *ARX*, *MAMLD/CXorf6*). 2. Овотестикулярные НФП. 3. Регресс тестикул. B. Нарушения синтеза или действия андрогенов. 1. Нарушения синтеза андрогенов. • Мутации рецептора ЛГ. • Синдром Смита–Лемли–Опитца. • Мутации StAR-протеина. • Отщепление боковых цепей холестерина (*CYP11A1*). • 3β-ГСД 2-го типа (*HSD3B2*). • 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза (*CYP17*). • P450 оксидоредуктаза (*POR*). • Цитохром b_5 (*CYB5A*). • Альдо-кеторедуктаза 1C2 (*AKR1C2*). • 17β-ГСД (*HSD17B3*). • 5α-редуктаза 2 (*SRD5A2*).	A. Нарушения развития гонад (яичников). 1. Дисгенезия гонад. 2. Овотестикулярные НФП. 3. Тестикулярные НФП (например, *SRY*, дупликации *SOX9*, дупликации *SOX3*, *RSPO1*, *WNT4*). B. Избыток андрогенов. 1. Фетальный. • 3β-ГСД 2-го типа (*HSD3B2*). • 21-гидроксилаза (*CYP21A2*). • P450 оксидоредуктаза (*POR*). • 11β-гидроксилаза (*CYP11B1*). • Мутации глюкокортикоидного рецептора. 2. Фетоплацентарный. • Дефицит ароматаз (*CYP19*). • Дефицит оксидоредуктазы (*POR*). 3. Материнский. • Вирилизующие опухоли у матери (например, лютеомы). • Препараты андрогенов.

https://t.me/medicina_free

Хромосомные НФП	НФП при кариотипе 46,XY	НФП при кариотипе 46,XX
	2. Нарушения действия андрогенов. • Синдром нечувствительности к андрогенам (СНА). • Лекарственные препараты и факторы окружающей среды. С. Другое. 1. Синдромальные ассоциации с развитием мужских половых органов (например, аномалии клоаки, синдромы Робинова, Аарскога, рука–нога–половые органы, подколенный птеригиум). 2. СПМП. 3. Синдром исчезающей тестикулы. 4. Изолированная гипоспадия. 5. Врожденный гипогонадотропный гипогонадизм. 6. Крипторхизм (*INSL3, GREAT*). 7. Воздействие факторов окружающей среды	С. Другое. 1. Синдромальные ассоциации (например, аномалии клоаки). 2. Агенезия/гипоплазия мюллеровых протоков (например, синдром Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера). 3. Аномалии матки (например, MODY5). 4. Атрезия влагалища (например, синдром Мак-Кьюсика–Кауфмана). 5. Сращение половых губ

Примечание. CYP — изофермент цитохрома P450; MODY5 — диабет зрелого возраста у молодых 5-го типа.

Нарушения формирования пола, обусловленные половыми хромосомами

Различия в количестве половых хромосом (анеуплоидии половых хромосом) можно считать хромосомными НФП. Эти состояния включают синдром Кляйнфелтера (47,XXY и его варианты), СТ (45,X и его варианты), мозаицизм 45,X/46,XY (иногда называемый смешанной дисгенезией гонад) и его варианты, истинный химеризм половых хромосом (46,XY/46,XX; табл. 1.4). Клеточная линия с кариотипом 45,Y нежизнеспособна.

Таблица 1.4. Клинические симптомы хромосомных нарушений формирования пола

Состояние	Кариотип	Гонады	Внутренние половые органы	Характеристики
Синдром Кляйнфелтера	47,XXY и варианты	Гиалинизированные тестикулы	Матка отсутствует	Маленькие тестикулы, азооспермия и гипоандрогенемия, высокий рост и удлиненные ноги, высокая частота проблем в обучении, ожирение, опухоли грудных желез, варикоз вен, нарушение толерантности к глюкозе
СТ	45,X и варианты	Стреки гонад или незрелые яичники	Матка	*Детство:* отеки вследствие застоя лимфы, широкая грудная клетка, крыловидные складки шеи, низкий рост волос, пороки сердца и коарктация аорты, аномалии почек и мочевого пузыря, низкий рост, девиация предплечий, гипоплазированные ногти, сколиоз, средний отит и снижение слуха, птоз и амблиопия, невусы, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, зрительно-пространственные проблемы в обучении

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Состояние	Кариотип	Гонады	Внутренние половые органы	Характеристики
СТ	45,X и варианты	Стреки гонад или незрелые яичники	Матка	*Взрослый возраст:* отсутствует/недостаточное половое развитие, первичная аменорея, артериальная гипертензия, дилатация и расслоение аорты, нейросенсорная тугоухость, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, воспалительных заболеваний кишечника, рака прямой кишки, заболеваний щитовидной железы, нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета, остеопороза. (*Примечание*: часть из перечисленного может быть обусловлено дефицитом эстрогенов)
Смешанная дисгенезия гонад	45,X/46,XY и варианты	Тестикулы или дисгенетичные гонады	Различные	Повышенный риск опухолей гонад, низкий рост, могут присутствовать черты СТ
Овотестикулярные НФП	Химеризм 46,XX/46,XY	Тестикулы, яичники или овотестис	Различные	Возможно повышенный риск опухолей гонад

Химеризм половых хромосом и мозаицизм 45,X/46,XY могут проявляться бисексуальным строением половых органов при рождении, но такой фенотип маловероятен при синдроме Кляйнфелтера, если нет многократных повторов X-хромосом, или при СТ, если нет фрагмента Y. Во многих классических случаях анеуплоидии половых хромосом диагноз устанавливают в пубертатном периоде или во взрослой жизни в связи с жалобами на ассоциированные состояния, нарушения полового созревания или бесплодие. Более подробные описания долгосрочного лечения некоторых из этих состояний предоставлены в соответствующих главах (например, СТ и синдром Кляйнфелтера в главе 3).

СИНДРОМ КЛЯЙНФЕЛТЕРА И ЕГО ВАРИАНТЫ

Синдром Кляйнфелтера и его варианты — наиболее распространенные формы анеуплоидии половых хромосом с частотой от 1 на 500 до 1 на 1000 живых новорожденных [188]. Эта частота может расти [189]. Классическая форма синдрома Кляйнфелтера ассоциирована с кариотипом 47,XXY и обусловлена мейотическим нерасхождением половых хромосом во время гаметогенеза (рис. 1.16) [18]. Аномалия возникает во время сперматогенеза приблизительно у 40% пациентов и во время овогенеза приблизительно у 60%. Мозаичные формы синдрома Кляйнфелтера (46,XY/47,XXY) представляют собой митотическое нерасхождение в развивающейся зиготе и, как предполагают, возникают приблизительно в 10% случаев. Есть сообщения о других хромосомных вариантах, ассоциированных с синдромом Кляйнфелтера (например, 48,XXXY).

Клинические симптомы синдрома Кляйнфелтера и его вариантов суммированы в табл. 1.4 [188]. Диагноз молодому человеку может быть установлен в связи с наиболее тяжелыми клиническими проблемами — небольшим размером тестикул, гинекомастией, скудной андрогенизацией в период полового созревания, евнухоидными пропорциями и бесплодием. Диагностика до периода полового созревания составляет исключение. Возможны и другие проблемы, такие как сложности в обучении, задержка психоречевого развития, поведенческие проблемы и нарушения моторного развития, в связи с чем важна ранняя образовательная поддержка, уделяющая внимание всем сферам, в которых возникают трудности [190, 191]. Однако

https://t.me/medicina_free

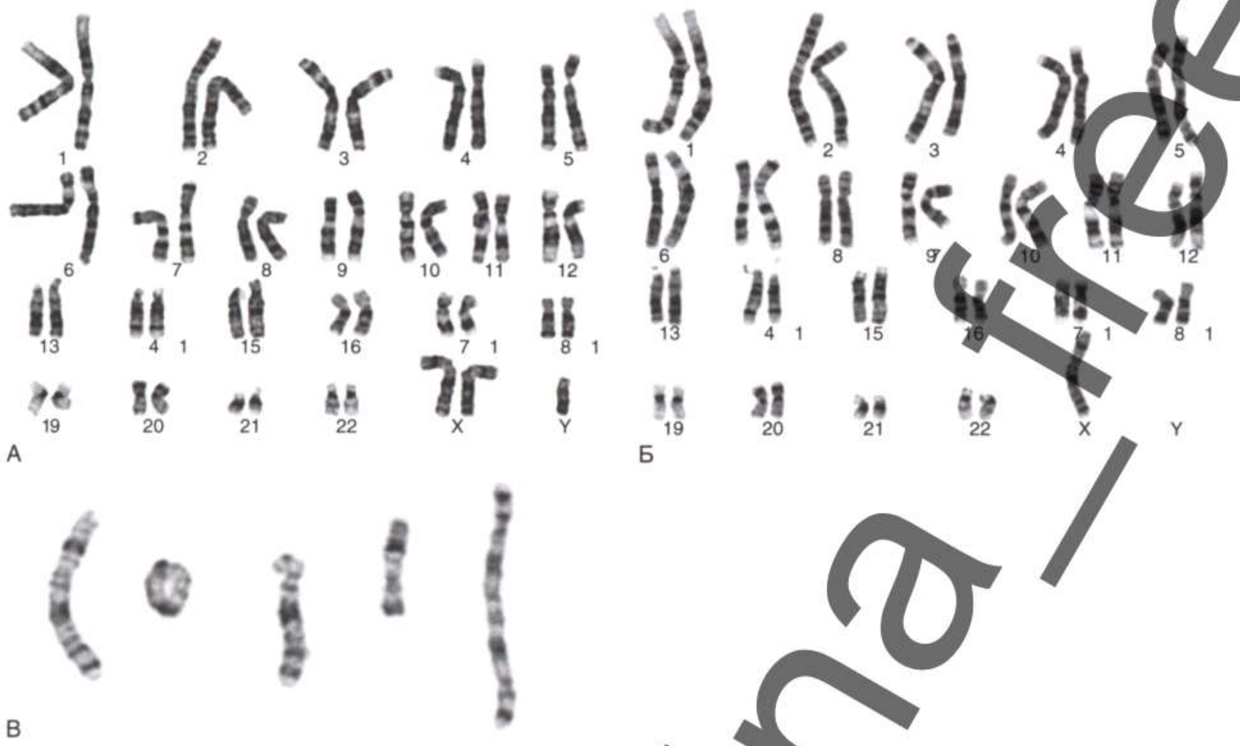


Рис. 1.16. Кариотипирование методом G-бэндинга при синдроме Кляйнфелтера (47,XXY) (A) и синдроме Тернера (45,X) (Б). В — структурные изменения X-хромосом, выявленные при различных вариантах синдрома Тернера (*слева направо*: нормальная X-хромосома; кольцевая хромосома [r(X)(p22.3q22)]; делеция короткого плеча [del(X)(p21)]; делеция длинного плеча [del(X)(q21.31)]; изохромосома [I(X)(q10)]). [Изображения взяты с разрешения Ли Гримсли (Lee Grimsley) и Джонатана Уотерса (Jonathan Waters), Мэриленд, Северо-восточная лондонская региональная лаборатория цитогенетики, больница Грейт-Ормонд-Стрит Фонда государственной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания]

вполне вероятно, что при постнатальном кариотипировании синдром Кляйнфелтера диагностируют у пациентов с наиболее выраженным патологическим фенотипом. Лишь 25% мужчин с синдромом Кляйнфелтера ставят этот диагноз на протяжении их жизни.

Развитие яичек и мужского фенотипа у пациентов с синдромом Кляйнфелтера служит важным доказательством ключевой роли Y-хромосомы в детерминировании тестикулы и последующей пренатальной секреции андрогенов. Однако микропенис и гипоспадия в некоторых случаях могут быть основными симптомами, и в некоторых исследованиях сообщают об умеренном увеличении концентрации ФСГ в период мини-пубертата одновременно с уровнем тестостерона в нижней половине нормального диапазона [192].

Более предсказуемое повышение концентрации гонадотропинов (ФСГ, ЛГ) у пациентов с синдромом Кляйнфелтера происходит в препубертатный период, после активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [193, 194]. В середине периода полового созревания концентрация ФСГ в плазме крови повышена у 90% пациентов с синдромом Кляйнфелтера, а ЛГ — у 80%. Другие серологические маркеры тестикулярной функции (например, перипубертатный уровень ингибина B, среднепубертатный INSL3) часто ниже нормы [85, 194]. Несмотря на то обстоятельство, что некоторая андрогенизация обычно заметна в начале полового созревания, при классическом синдроме Кляйнфелтера уровень тестостерона в плазме крови снижается у 50–75% молодых людей, обычно приблизительно в середине полового созревания. Тестикулы, как правило, остаются маленькими и плотными; средние длина и объем составляют 2,5 см и 4 мл, но у большинства — меньшее 3,5 см (12 мл) [193]. Тестикулы обычно кажутся неуместно маленькими для степени андрогенизации. Концентрация эстра-

https://t.me/medicina_free

диола в плазме крови часто повышена, что способствует развитию гинекомастии в пубертатном периоде.

Для проведения тестикулярной биопсии нет клинических показаний, так как обычно диагноз можно установить при кариотипировании клеток периферической крови. Однако в работах, в которых проводили гистологические исследования тканей тестикул, сообщают об истощении герминативных клеток, прогрессирующей гиалинизации семенных канальцев и гиперплазии клеток Лейдига после хронической стимуляции ЛГ [193]. Необходимо тщательное наблюдение за уровнем тестостерона в период полового созревания [194]. Многие мужчины с синдромом Кляйнфелтера получают заместительную терапию тестостероном для завершения полового созревания, формирования и поддержания внешних половых признаков, либидо и минерализации костной ткани во взрослой жизни. Могут требоваться психологическая поддержка и помощь в образовании, а также настороженность в плане возможных отсроченных проблем, таким как сахарный диабет. Лечение пациентов с синдромом Кляйнфелтера в пубертатном периоде и взрослой жизни освещено в главе 3.

Несмотря на сообщения о случаях спонтанной фертильности при мозаичных формах синдрома Кляйнфелтера (46,XY/47,XXY), прогноз фертильности при классическом синдроме пессимистичен. Во всех случаях, когда из эякулята можно получить сперматозоид, его следует оценивать. Необходимо отметить, что в прошлом десятилетии проведение экстракции сперматозоида при биопсии тестикулы с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в специальных центрах привело к успешной беременности приблизительно от 50% мужчин с классическим синдромом Кляйнфелтера (47,XXY) [193, 195]. Необходимо учитывать потенциальный риск передачи анеуплоидии половых хромосом, в связи с чем часто предлагают провести преимплантационную генетическую диагностику. Риск считают низким, но отмечают учащение некоторых других хромосомных нарушений. В настоящее время известно мало предикторов успеха этой процедуры, кроме возраста. Даже тестикулярный объем, уровни тестостерона и ингибина В напрямую не коррелируют с результатом. Снижение вероятности успеха с возрастом поддерживает предположение о том, что прогрессивное ухудшение тестикулярной функции — проявление синдрома Кляйнфелтера.

СИНДРОМ ТЕРНЕРА И ЕГО ВАРИАНТЫ

СТ — вторая по частоте форма анеуплоидии половых хромосом с частотой приблизительно 1 на 2500 женщин [39]. Классическая форма СТ ассоциирована с кариотипом 45,X, который встречается приблизительно у половины женщин с этим диагнозом (см. рис. 1.16). Мозаичные формы СТ (45,X/46,XX) охватывают около 1/4 пациенток, а у остальных выявляют структурные аномалии X-хромосомы, такие как делеции длинного или короткого плеча, изохромосомы или кольцевые хромосомы (см. рис. 1.16) [39, 196].

Формирование набора хромосом 45,X может быть следствием нерасхождения или потери хромосомы во время гаметогенеза у каждого из родителей, что приводит к появлению сперматоцита или яйцеклетки с недостающей половой хромосомой. Несмотря на то что ошибки в митозе в нормальных зиготах часто приводят к мозаицизму, только кариотип 45,X может сформироваться при первом редукционном делении из-за задержки анафазы с потерей половой хромосомы или, реже, из-за митотического нерасхождения с невыжившими клеточными линиями 47,XXX и 47,XYY [17]. Приблизительно 2% всех зигот имеет кариотип 45,X, и у плода при спонтанном аборте в ~7% случаев выявляют кариотип 45,X, из чего следует вывод, что это состояние — самая частая хромосомная аномалия человека.

Клинические проявления СТ крайне вариабельны и зависят от возраста ребенка и времени постановки диагноза. К примеру, пренатально диагноз СТ может быть

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

установлен случайно после амниоцентеза или пункции ворсин хориона по другой причине, такой как пожилой возраст матери, или после выявления увеличенной шейной складки при ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода [196]. В период новорожденности о диагнозе следует думать у девочек с лимфатическими отеками, кожными шейными складками, низкой линией роста волос и левосторонними кардиальными дефектами. Идиопатическая задержка роста (ИЗР) и соматические особенности (например, аномальное строение ногтей, широкая грудная клетка, девиация предплечий, рецидивирующие инфекции уха) могут указывать на диагноз в периоде детства, и возможность СТ необходимо рассматривать у всех девочек с задержкой полового созревания или незавершенным половым созреванием. Клинические симптомы СТ суммированы в табл. 1.4, а диагноз и лечение освещены в главе 3. В пубертатном периоде необходимо своевременное и адекватное назначение эстрогенов, обеспечивающих формирование грудных желез и развитие матки, чтобы создать потенциальную возможность выносить в будущем беременность с донорской яйцеклеткой [196–198]. Во время беременности необходима тщательная оценка сердечно-сосудистого риска [199]. Женщинам с СТ необходима помощь специалистов в период взросления, а также долгосрочное наблюдение с акцентом на такие проблемы, как сердечно-сосудистые заболевания, состояние костной ткани, репродуктивное здоровье и слух [39, 196, 200, 201].

Девочки с классическим СТ имеют овариальную дисгенезию. Исследования эмбрионов с СТ показали нормальную миграцию зародышевой клетки и нормальное овариальное развитие до 3-го месяца гестации [202]. Затем происходит ускоренный апоптоз герминативных клеток с последующей атрезией овоцита, что приводит к прогрессирующей дегенерации яичника в пренатальный или постнатальный период. При таких изменениях гонад концентрации ЛГ и ФСГ имеют тенденцию к повышению в позднем детстве после активации импульсной секреции гипоталамусом. Тем не менее достаточный для начала полового созревания синтез эстрогенов отмечают приблизительно у 25% девочек с СТ (10% с 45,X; 30–40% с мозаицизмом 45,X/46,XX), а менструации начинаются в ~2% случаев [39, 203]. АМГ может быть полезным маркером овариального резерва и показателем овариальной недостаточности [204]. В гонадэктомии обычно нет необходимости, кроме тех случаев, когда присутствует фрагмент Y, содержащий локус TSPY. У таких пациенток повышен риск гонадобластомы [205]. Несмотря на то обстоятельство, что криоконсервацию овоцитов успешно использовали у нескольких женщин с мозаицизмом, остается неясным, можно ли при криоконсервации сохранить фолликулярную ткань девочек, у которых произошло спонтанное половое созревание [206, 207]. Необходимо более детальное изучение овариальной криоконсервации и созревания овоцита при СТ [208].

МОЗАИЦИЗМ 45,X/46,XY И ВАРИАНТЫ

Мозаичный кариотип 45,X/46,XY, иногда относимый к *смешанной дисгенезии гонад*, вероятно, формируется при задержке анафазы во время митоза в зиготе, несмотря на тот факт, что иногда обнаруживают аномалии Y-хромосомы. Межхромосомные перестановки с потерей структурного патологического материала Y могут быть общим механизмом для вариантов этого состояния. Хотя классическая форма этого состояния связана с мозаицизмом 45,X/46,XY, также есть сообщения о мозаичных кариотипах 45,X/46,XY/47,XYY.

Клинический фенотип, ассоциированный кариотипом с 45,X/46,XY, крайне вариабелен, а истинная распространенность этого состояния неизвестна (см. табл. 1.4). Исторически сложилось так, что людей с наиболее тяжелыми формами мозаицизма 45,X/46,XY направляли на дальнейшее обследование, и большинство пациентов, о которых сообщают в литературе, вероятно, соответствуют этой тенденции, поскольку исследования на основе неселективного пренатального кариотипирования показали,

https://t.me/medicina_free

что большинство детей с мозаицизмом 45,X/46,XY выглядят как пациенты мужского пола [209–211].

Известные половые фенотипы, ассоциированные с мозаицизмом 45,X/46,XY, могут варьировать от нормального женского строения внешних половых органов, умеренной клиторомегалии, вплоть до любого варианта бисексуального строения половых органов, гипоспадии и нормально сформированного пениса [209, 212–215]. Фенотип гонад варьирует от стрека, дисгенетичной тестикулы и до яичка с нормальным гистологическим строением. Иногда присутствуют овариальноподобная строма и отдельные примордиальные фолликулы. Гонады могут находиться где угодно вдоль пути опущения яичка, стреки гонад с большой вероятностью можно обнаружить интраабдоминально, а правильно сформированные тестикулы — в пахово-мошоночной области. В самых тяжелых случаях из-за сниженного синтеза АМГ клетками Сертоли могут персистировать мюллеровы структуры. Заметные различия в развитии гонад и гистологической картине возможны между правой и левой сторонами или даже в единственной гонаде (отсюда термин «смешанная дисгенезия гонад»), что часто приводит к асимметрии внешних половых органов [215]. Наличие гемиматки и маточной трубы на стороне наиболее поврежденной гонады в некоторых случаях становится важным свидетельством паракринного влияния АМГ на развитие мюллеровых структур.

Соматические особенности, ассоциированные с кариотипом 45,X/46,XY, непостоянны и не всегда явно коррелируют с гонадными фенотипом [209, 213–215]. Приблизительно 40% детей имеют дополнительные клинические симптомы, типичные для СТ, такие как низкий рост, шейные складки, низкий рост волос, патология сердца и почек [215]. Таким пациентам необходимы тщательное обследование и долгосрочное наблюдение, как при СТ. В других случаях единственным соматическим проявлением может быть низкий прогностический рост. Эта группа может нуждаться в длительном мониторинге состояний, ассоциированных с СТ (такими, как патология щитовидной железы, слух, пороки сердца). Многим семьям могут быть полезны психологическая поддержка и обучение, организованные специалистами.

У пациентов с кариотипом 45,X/46,XY возможны трудности с выбором половой принадлежности, в связи с чем необходимо учитывать несколько факторов, в том числе внешний вид половых органов и урогенитальную анатомию, риск малигнизации гонад, аспекты фертильности и репродукции, потенциальную потребность в заместительной гормональной терапии, вероятную половую идентификацию, полоролевое поведение и психополовое развитие.

Большинство новорожденных с женскими или минимально андрогенизированными половыми органами воспитывают как девочек, и наличие матки или гемиматки дает в будущем потенциальную возможность беременности с донорской яйцеклеткой, хотя особенности функционирования в дальнейшей жизни труднопредсказуемы. Считают, что расположенные в брюшной полости стреки или дисгенетичные гонады представляют значительную угрозу злокачественного перерождения, поэтому их нужно удалять из-за повышенного риска развития эмбрионально-клеточной опухоли в дисгенетичных структурах [212, 214, 216]. Для стимуляции роста молочных желез и развития матки в пубертатном периоде необходима заместительная терапия эстрогенами, а добавление прогестинов при наличии матки позволяет имитировать менструальный цикл. Стимулирующую рост терапию назначают индивидуально при наличии задержки роста или симптомов, типичных для СТ. Несмотря на то обстоятельство, что в период пубертата возможна выраженная задержка роста и в ряде исследований предложено назначение гормона роста (ГР) с более раннего возраста для увеличения предполагаемого конечного роста, каких-либо крупных исследований для оценки этой группы пациентов не было [213, 214, 217]. Также недоступны какие-либо долгосрочные данные по половой идентификации и психополовому функционированию.

https://t.me/medicina_free

Детей с гипоспадией и приемлемо развитым фаллосом обычно воспитывают как мальчиков. Иногда для стимуляции роста полового члена в младенческий период назначают тестостерон, а пластику гипоспадии обычно предлагают выполнить в два этапа. Поскольку существует значительный риск злокачественного перерождения подобных гонад, в силу чего необходим тщательный контроль яичек, следует стараться провести орхидопексию в один или два этапа. Если гонады невозможно поместить в мошонку, их обычно удаляют [212, 214]. Гонады, которые можно зафиксировать в мошонке, требуют тщательного контроля — пальпации и биопсии в пубертатном периоде с целью своевременного выявления рака *in situ*. По результатам некоторых исследований в пубертатном периоде предлагают регулярно проводить УЗИ мошонки для выявления таких изменений, как микролитиаз [212, 214]. В период пубертата необходимо тщательное наблюдение для оценки достаточности синтеза эндогенного тестостерона, а в некоторых случаях бывает необходима заместительная терапия тестостероном. У большинства мальчиков половое созревание начинается спонтанно, но у некоторых развивается андрогенная недостаточность, и им с высокой вероятностью может понадобиться урогенитальное хирургическое лечение [214]. Конечный рост снижен у всех, но при лечении ГР у некоторых мальчиков удается добиться хорошей прибавки роста [213, 214, 217].

Выбор половой принадлежности и ведение пациентов с кариотипом 45,X/46,XY с явно неоднозначным строением половых органов может быть трудным для родителей и врачей, в то же время долгосрочные данные по результатам лечения для этой группы отсутствуют. Доступные ограниченные данные свидетельствуют о том, что около 60% новорожденных с подобным фенотипом воспитывают как девочек, но они бесплодны, не имеют матки, им необходима гонадэктомия и, скорее всего, им потребуется урогенитальное хирургическое лечение. При воспитании детей как мальчиков часто необходимы многократные операции по поводу гипоспадии, кавернозные тела могут быть недостаточно развиты, такие пациенты бесплодны. Если присутствуют дисгенетичные гонады, их необходимо удалять, и может быть значительно снижен предполагаемый конечный рост. Для лечения, длительного мониторинга и сопровождения пациентов важна детальная оценка каждого ребенка, а также индивидуальный подход опытной мультидисциплинарной команды специалистов. Изучение исходов лечения в крупных исследованиях поможет в будущем сформировать более качественные рекомендации по лечению этой группы пациентов.

В дополнение к наиболее тяжелым случаям, описанным ранее, необходимо добавить, что мозаичный кариотип 45,X/46,XY может быть ассоциирован с мужским фенотипом и очевидно нормальным развитием тестикул. Первые случаи выявления нормальных мужчин с кариотипом 45,X/46,XY были описаны при скрининге членов семей как потенциальных доноров пересадки костного мозга, но более поздние исследования данных амниоцентеза показали, что в 90% случаев плод, диагностированный как 45,X/46,XY при амниоцентезе с постнатальным подтверждением, имеет нормальные мужские половые органы и нормальные тестикулы [210, 211]. Кроме того, вероятно, корреляция между степенью мозаицизма в периферической крови и гонадным или соматическим фенотипом ограничена. Результаты наблюдения за этой когортой пациентов ограничены, отсутствуют подробные исследования гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а вопросы фертильности и опухолевого риска не изучали. Несмотря на то обстоятельство, что у мужчин с тестикулярными опухолями или бесплодием кариотип 45,X/46,XY бывает необычной находкой, нужны более подробные долгосрочные исследования этой когорты мужчин с кариотипом 45,X/46,XY, чтобы определить, необходимо ли тщательное наблюдение. Возможно, у этой когорты пациентов в пубертатном периоде следует контролировать функции гонад и оценивать их состояние для исключения тестикулярного рака *in situ*, но доказательных данных, которые бы позволили выбрать наиболее правильный метод наблюдения, недостаточно.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ОВОТЕСТИКУЛЯРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА: 46,XX/46,XY ХИМЕРИЗМ И ВАРИАНТЫ

Диагноз овотестикулярных НФП (истинный гермафродитизм) подразумевает наличие овариальной ткани (содержащей фолликулы) и тестикулярной ткани в той же или противоположной гонаде (рис. 1.17; см. табл. 1.4). Гонадная строма, уложенная в завитки, подобно тому, как это выглядит в яичнике, но без овоцитов, бывает типичной картиной для дисгенетичного тестикула или тестикулярного стрека. Ее не считают достаточным критерием, чтобы расценить элементарную гонаду как яичник.

Овотестикулярные НФП — редкое состояние, описанное приблизительно у 500 человек в мире и, согласно нашему опыту, выявляемое приблизительно у 1% новорожденных с неправильным строением половых органов. Несмотря на то обстоятельство, что химеризм 46,XX/46,XY (иногда вызываемый двойным оплодотворением или слиянием яйцеклеток; см. «Хромосомный пол») действительно присутствует у части подобных пациентов, особенно в Северной Америке и Европе, у большинства людей с этим состоянием нет химеризма 46,XX/46,XY (табл. 1.5) [218]. Большинство пациентов с овотестикулярными НФП, особенно в Южной и Западной Африке, имеют кариотип 46,XX [218, 219]. Молекулярные основы этого

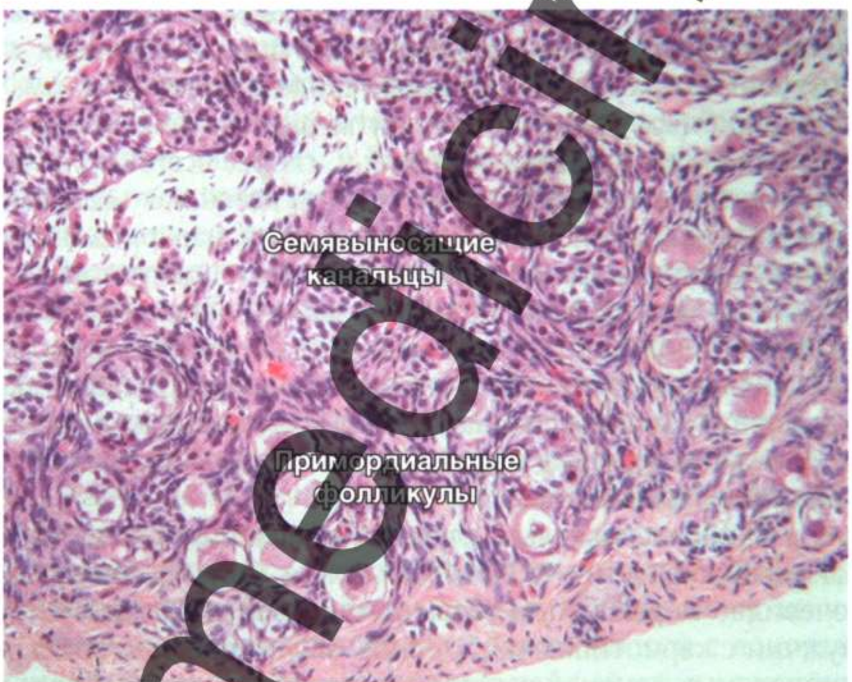


Рис. 1.17. Овотестис с незрелыми семявыносящими канальцами, клетками Сертоли и зародышевыми клетками (*сверху слева*) и овариальной тканью и примордиальными фолликулами (*снизу справа*) (окраска гематоксилином и эозином; оригинальное увеличение ×400). [С позволения д-ра Нила Себайра (Neil Sebire), больница Грейт-Ормонд-Стрит Фонда государственной службы здравоохранения, Лондон, Великобритания]

Таблица 1.5. Относительная частота (%) различных кариотипов при овотестикулярном нарушении формирования пола (истинный гермафродитизм)

Локализация	46,XX/46,XY	46,XX	46,XY
Северная Америка	21	72	7
Европа	41	52	7
Африка	—	97	—

Примечание. Заимствовано из Krob G., Braun A., Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology // Eur. J. Pediatr. 1994. Vol. 153. P. 2–10.

https://t.me/medicina_free

нарушения неизвестны. Редкие генетические причины включают транслокацию *SRY* (несмотря на то, что обычно это вызывает тестикулярные НФП при кариотипе 46,XX), мутации *RSPO1* (в ассоциации с ладонно-подошвенной гиперкератодермой и опухолями кожи) и хромосомные поломки, вызывающие изменение экспрессии SOX9 (хромосома 17q24) [220, 221]. Овотестикулярные НФП, ассоциированные с кариотипом 46,XY, намного менее распространены и могут быть представлены необычным гонадным мозаицизмом при делеции Y-хромосомы или мутациях генов, участвующих в ранней детерминации пола. Пациентов с овотестикулярными НФП можно классифицировать по типу и местоположению гонад [4]. При *латеральных* случаях (20%) тестикула расположена на одной стороне, а яичник — на другой. *Двусторонние* случаи (30%) имеют билатеральную локализацию тестикулярной и овариальный ткани, обычно в качестве овотестиса. При *односторонних* случаях (50%) с одной стороны присутствует овотестис, а с другой — яичник или тестикула. Яичник (или овотестис) чаще находится на левой стороне тела, тогда как тестикула (или овотестис) — чаще справа. Яичник с большей вероятностью можно обнаружить в его нормальном анатомическом положении, тогда как тестикула или овотестис могут находиться где угодно по пути опущения яичка, и часто выявляют правильную локализацию в паховой области.

Дифференцировка генитального тракта и развитие вторичных половых признаков при овотестикулярных НФП значительно варьируют [222, 223]. У большинства рано выявляемых пациентов присутствуют бисексуальное строение половых органов или выраженная гипоспадия. Распространен крипторхизм, но по крайней мере одна гонада определяется пальпаторно, как правило, в лабиоскротальных складках или паховой области и часто бывает ассоциирована с паховой грыжей. Дифференцировка половых протоков обычно следует за дифференцировкой гонады, и гемиматка или элементарная матка часто присутствует на стороне яичника или овотестиса.

Увеличение молочных желез в период полового созревания типично для овотестикулярных НФП [223]. Менструации присутствуют достаточно часто, и в отношении многих пациенток с кариотипом 46,XX сообщают об овуляции и беременности, особенно при наличии яичника. Однако без лечения у девочек с тестикулярной тканью в период полового созревания может прогрессировать андрогенизация, которая, в свою очередь, способна привести к изменениям голоса и увеличению клитора. У пациентов, воспитываемых как мальчиков, часто отмечают гипоспадии и неопустившиеся тестикулы, хотя сообщают и о двусторонних овотестисах, расположенных в мошонке. Эти пациенты могут подвергнуться значительной эстрогенизации в период полового созревания и иметь циклическую гематурию, если у них есть матка. Характерен интерстициальный фиброз тестикул, а сперматогенез обнаруживают редко. Для обеспечения фертильности необходимы гены, локализованные на Y-хромосоме, кроме *SRY*, таким образом, мальчики с овотестикулярными НФП и кариотипом 46,XX бесплодны.

Несмотря на редкость овотестикулярных форм НФП, об этом диагнозе нужно думать у всех пациентов с бисексуальным строением половых органов. Кариотип 46,XX/46,XY свидетельствует в пользу диагноза, но и при кариотипе 46,XX и 46,XY не стоит его исключать, особенно если у ребенка с кариотипом 46,XX зафиксировано асимметричное строение половых органов. Проведение УЗИ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) органов малого таза полезно для визуализации внутренних половых органов. Наличие тестикулярной ткани можно обнаружить при измерении базального уровня тестостерона, АМГ и ингибина B в первые месяцы жизни и при определении концентрации базального АМГ в дальнейшем. Овариальную ткань в раннем детстве обнаружить сложнее, хотя в ответ на повторное введение ФСГ можно получить информативные изменения уровня эстрадиола, ингибина A и фолликуляр-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ную реакцию [187]. При исключении других форм НФП для подтверждения диагноза овотестикулярного НФП получение наиболее детальной информации о внутренних структурах и биопсии возможно при проведении исследований под анестезией и диагностической лапароскопии [224, 225]. Однако биопсия не всегда позволяет получить образцы всех тканей, представленных в гонаде [225].

Лечение при овотестикулярных НФП зависит от возраста на момент диагностики, строения половых органов, внутренних структур и репродуктивных возможностей. Выбор мужского или женского пола можно сделать в неонатальный период, когда еще не сформировалась половая идентификация. У пациентов с кариотипом 46,XX и маткой с высокой вероятностью будет функционально сохранная овариальная ткань и, вероятно, будет подходящим выбор женского пола. Потенциально функционально активную тестикулярную ткань нужно удалить до периода полового созревания, а ее отсутствие подтвердить послеоперационно путем серологического определения содержания АМГ или при демонстрации отсутствия реакции тестостерона на ХГЧ-стимуляцию. О риске злокачественного перерождения овариальной ткани у пациентов с кариотипом 46,XX неизвестно.

Выбор мужского пола может быть более обоснован, если отмечено приемлемое развитие фаллоса и наличие тестикулярной ткани, а мюллеровы структуры отсутствуют или очень плохо сформированы. Овариальную ткань обычно удаляют, чтобы предотвратить эстрогенизацию в период полового созревания, а рудименты мюллеровых структур при необходимости может удалить опытный хирург. Распространенность гонадобластом и гермином, развивающихся из тестикулярной ткани пациентов с овотестикулярными НФП и кариотипом 46,XX, составляет 3–4%. Поскольку овотестикулярная ткань обычно дисгенетична, было принято ее удалять [22]. Однако вести пациента при гистологически нормальном, расположенном в мошонке яичке труднее, в связи с чем в качестве правильной стратегии в пубертатном периоде может быть рекомендован тщательный мониторинг, а также биопсия для исключения рака *in situ*, особенно если происходит эндогенная секреция тестостерона. Половая идентификация — важный фактор у пациентов с овотестикулярными НФП, впервые выявленными накануне или в период полового созревания вследствие андрогенизации у девочек или эстрогенизации у мальчиков. В большинстве случаев половая идентификация соответствует полу, в котором воспитывают ребенка. После адекватного консультирования следует удалить пораженную гонаду и дисгенетичную ткань, чтобы предотвратить дальнейшую андрогенизацию у девочек и эстрогенизацию у мальчиков. Для завершения полового развития может требоваться заместительная терапия половыми гормонами.

Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XY

К НФП с кариотипом 46,XY можно отнести нарушения развития тестикул, синтеза андрогенов, действия андрогенов и другие состояния, влияющие на формирование пола (табл. 1.6; см. также рис. 1.7).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 1.6. Обзор важных генов, участвующих в нарушениях формирования пола

Ген	Протеин	OMIM	Локус	Наследование	Гонады	Мюллеровы структуры	Наружные половые органы	Ассоциированные состояния/варианты
Причины НФП при кариотипе 46,XY								
Нарушения развития гонады (тестикулы): моногенные заболевания								
WT1	Транскрипционный фактор	607102	11p13	АД	Дисгенетичные тестикулы	±	Женские, бисексуальные или гипоспадия	Опухоль Вильмса, аномалии почек, опухоли гонад (синдромы WAGR, Дени–Дреша и Фрейзера)
NR5A1 (SF1)	Ядерный рецептор транскрипционного фактора	184757	9q33.3	АР/АД (доминантное, ограниченное полом)	Дисгенетичные тестикулы	±	Женские, бисексуальные или гипоспадия	Более тяжелый фенотип включает первичную надпочечниковую недостаточность. Более мягкие фенотипы характеризуются парциальной дисгенезией гонад и/или нарушенной андрогенизацией
GATA4	Транскрипционный фактор	600576	8p23.1	АД (доминантное, ограниченное полом)	Дисгенетичные тестикулы (вариабельно)	–	Женские, бисексуальные или гипоспадия/микропенис	Пороки сердца (например, дефекты перегородки, тетрада Фалло)
ZFPM2 (FOG2)	Корегулятор	603693	8q23.1	АД	Дисгенетичные тестикулы (вариабельно)	–		
CBX2	Поликомб-протеин	602770	17q25.3	АР	Яичники (один случай)	–	Женские	
SRY	Транскрипционный фактор	480000	Yp11.3	Y	Дисгенетичные тестикулы или овотестис	±	Женские или бисексуальные	
SOX9	Транскрипционный фактор	608160	17q24–25	АД	Дисгенетичные тестикулы	±	Женские или бисексуальные	Кампомелическая дисплазия (перестановки 17q24 имеют более мягкий фенотип, чем точечные мутации)
MAP3K1	Сигнальная молекула	600982	5q11.2	АД	Дисгенетичные тестикулы (вариабельно)	±	Женские, бисексуальные или гипоспадия/микропенис	Метгемоглобинемия
DMRT1	Транскрипционный фактор	602424	9p24.3	АД	Дисгенетичные тестикулы	+	Женские	
TSPYL1	Фермент	604714	6q22.1	АР	Дисгенетичные тестикулы	–	Женские или бисексуальные	Внезапная смерть новорожденных

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Продолжение табл. 1.6

Ген	Протеин	OMIM	Локус	Наследование	Гонады	Мюллеровы структуры	Наружные половые органы	Ассоциированные состояния/варианты
DHH	Сигнальная молекула	605423	12q13.1	АР	Дисгенетичные тестикулы	–	Женские	Минифасцикулярная невропатия у нескольких пациентов
ARX	Транскрипционный фактор	300382	Xp22.13	X	Дисгенетичные тестикулы (клетки Лейдига)	–	Бисексуальные	X-сцепленная лиссэнцефалия, эпилепсия, нестабильность температуры тела
MAMLD1 (*CXORF6*)	Неизвестно	300120	Xq28	X	Нормальные (дисфункция клеток Лейдига)	–	Гипоспадия	
*Нарушения развития гонад (тестикул): хромосомные изменения, включающие основные гены-кандидаты**								
DMRT1	Транскрипционный фактор	602424	9p24.3	Моносомная делеция	Дисгенетичные тестикулы	±	Женские или бисексуальные	Задержка психического развития
ATRX	Хеликаза (ремоделирует хроматин?)	300032	Xq13.13	X	Дисгенетичные тестикулы	–	Женские, бисексуальные или мужские	α-Талассемия, задержка психического развития
NR0B1 (*DAX1*)	Ядерный рецептор транскрипционного фактора	300018	Xp21.3	Дупликация Xp21	Дисгенетичные тестикулы или яичники	±	Женские или бисексуальные	
WNT4	Сигнальная молекула	603490	1p36.13	Дупликация 1p36.12	Дисгенетичные тестикулы	+	Бисексуальные	Задержка психического развития
Нарушения синтеза или действия гормонов								
DHCR7	Фермент	602858	11q13.4	АР	Тестикулы	–	Вариабельно	Синдром Смита–Лемли–Опитца: грубые черты лица, синдактилия II–III пальцев ног, отсутствие прибавки в массе тела, задержка развития, аномалии сердца и внутренних органов
LHCGR	G-протеиновый рецептор	152790	2q16.3	АР	Тестикулы	–	Женские, бисексуальные или микропенис	Гипоплазия клеток Лейдига
STAR	Митохондриально-ассоциированный протеин	600617	8q12.2	АР	Тестикулы	–	Женские, бисексуальные или микропенис	Липоидная ВДКН (первичная надпочечниковая недостаточность), отсутствие полового развития

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Продолжение табл. 1.6

Ген	Протеин	OMIM	Локус	Наследование	Гонады	Мюллеровы структуры	Наружные половые органы	Ассоциированные состояния/варианты
CYP11A1	Фермент	118485	15q23.1	АР	Тестикулы	–	Женские или бисексуальные	ВДКН (первичная надпочечниковая недостаточность), отсутствие полового развития
HSD3B2	Фермент	201810	1q13.1	АР	Тестикулы	–	Бисексуальные	ВДКН (первичная надпочечниковая недостаточность), ↑соотношения Δ^5:Δ^6
CYP17A1	Фермент	202110	10q24.3	АР	Тестикулы	–	Женские, бисексуальные или микропенис	ВДКН, артериальная гипертензия вследствие влияния 11-дезоксикортикостерона (за исключением изолированного дефицита 17,20-лиазы)
POR (P450 оксидоредуктаза)	Электронный донор CYP-фермента	124015	7q11.2	АР	Тестикулы	–	Мужские или бисексуальные	Смешанные проявления дефицита 21-гидроксилазы, 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы и ароматазы; иногда ассоциированы с краниосиностозом Энтли–Бикслера
CYB5A	Кофактор	613218	18q22.3	АР	Тестикулы	–	Бисексуальные или гипоспадия	Метгемоглобинемия
AKR1C2 (*AKR1C4*)	Фермент	600450	10q15.1	АР (двугенное?)	Тестикулы	–	Вариабельно	
HSD17B3	Фермент	605573	9q22.23	АР	Тестикулы	–	Женские или бисексуальные	Парциальная андрогенизация в период полового развития, ↑соотношение андростендиона к тестостерону
SRD5A2	Фермент	607306	2q23.1	АР	Тестикулы	–	Бисексуальные или микропенис	Парциальная андрогенизация в период полового развития, ↑соотношение тестостерона к ДГТ
AR (*NR3C4*)	Ядерный рецептор транскрипционного фактора	313700	Xq12	X	Тестикулы	–	Женские, бисексуальные, микропенис или нормальные мужские	Фенотипический спектр от полной нечувствительности к андрогенам (женские наружные половые органы) до частичной (бисексуальное строение) или нормальных мужских половых органов/бесплодия
AMH	Сигнальная молекула	600957	19q13.3	АР	Тестикулы	+	Нормальные мужские	СПМП

https://t.me/medicina_free

Продолжение табл. 1.6

Ген	Протеин	OMIM	Локус	Наследование	Гонады	Мюллеровы структуры	Наружные половые органы	Ассоциированные состояния/варианты
Рецептор *АМН*	Трансмембранный рецептор серин/треонинкиназы	600956	12q13.13	АР	Тестикулы	+	Нормальные мужские	Мужские наружные половые органы, двусторонний крипторхизм
Причины НФП при кариотипе 46,XX								
Нарушения развития гонад (яичников)								
SRY	Транскрипционный фактор	480000	Yp11.3	Транслокация	Тестикулы или овотестис	–	Мужские или бисексуальные	
SOX9	Транскрипционный фактор	608160	17q24	Дупликация 17q24 или делеция регуляторной области	Не детерминированы	–	Мужские или бисексуальные	
SOX3	Транскрипционный фактор	313430	Xq27.1	Дупликация Xq27 или делеция регуляторной области	Тестикулы (вариабельно)	–	Мужские	Дополнительные проявления при больших дупликациях
RSPO1	Тромбоспондин (сигнальный путь Wnt)	6095595	1p34.3	АР	Тестикулы или овотестис	–	Мужские	Ладонно-подошвенный гиперкератоз, плоскоклеточный рак
WNT4	Сигнальный путь Wnt	611812	1p36.12	АР	Тестикулы или овотестис	–	Мужские или бисексуальные	Синдром SERKAL
Избыток андрогенов								
HSD3B2	Фермент	201810	1p13.1	АР	Яичники	+	Клиторомегалия (умеренная)	ВДКН, первичная надпочечниковая недостаточность, частичная андрогенизация вследствие ↑ конверсии ДГЭА
CYP21A2	Фермент	201910	6p21.33	АР	Яичники	+	Бисексуальные, иногда Прадер V	ВДКН, фенотипический спектр от тяжелых сольтеряющих форм с надпочечниковой недостаточностью до простых вирильных форм с компенсированной надпочечниковой функцией, ↑ 17-ОНП

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ген	Протеин	OMIM	Локус	Наследование	Гонады	Мюллеровы структуры	Наружные половые органы	Ассоциированные состояния/варианты
CYP11B1	Фермент	202010	8q24.3	АР	Яичники	+	Бисексуальные, иногда Прадер V	ВДКН, артериальная гипертензия вследствие влияния 11-дезоксикортикостерона
POR (P450 оксидоредуктаза)	Донор электронов CYP-фермента	124015	7q11.23	АР	Яичники	+	Нормальные или бисексуальные	Смешанные проявления дефицита 21-гидроксилазы, 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы и ароматазы; иногда ассоциированы с краниосиностозом Энтли–Бикслера
CYP19	Фермент	107910	15q21.2	АР	Яичники	+	Бисексуальные	Материнская андрогенизация во время беременности, отсутствие развития молочных желез, за исключением отдельных случаев
Рецептор глюкокортикоидов (NR3C1)	Ядерный рецептор транскрипционного фактора	138040	5q31.3	АР	Яичники	+	Нормальные и бисексуальные	↑АКТГ, 17-ОНП, кортизол, минералокортикоиды и андрогены; не подавляются дексаметазоном

[*] Включены хромосомные перестановки, которые, вероятно, включают основные гены.
[+] Пациент гетерозиготен по мутации CYP21.

Примечание. (–) — отсутствует; (+) — присутствует; 17-ОНП — 17-гидроксипрогестерон; CYP — фермент цитохрома P450; *LHCGR* — ген рецептора ЛГ и ХГЧ; OMIM (от англ. Online Mendelian Inheritance in Man) — онлайн-каталог генетических маркеров (менделевского наследования) у человека; АД — аутосомно-доминантная (часто мутация *de novo*); АР — аутосомно-рецессивная; синдром SERKAL (от англ. *sex-reversal with kidney, adrenal, and lung*) — синдром, включающий обратный пол с дисгенезией почек, надпочечников и легких.

Заимствовано из Achermann J.C., Ozisik G., Meeks J.J. et al. Genetic causes of human reproductive desease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 2447–2454; использовано с позволения Endocrine Society.

https://t.me/medicina_free

НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ТЕСТИКУЛ

Нарушения развития тестикул могут быть представлены широким спектром фенотипов и состояний. *Полная тестикулярная дисгенезия* ассоциирована с полным отсутствием андрогенизации внешних половых органов и персистенцией мюллеровых структур из-за недостаточного синтеза АМГ — состоянием, иногда называемым *синдром Суайра*. Напротив, *частичная дисгенезия гонад* может быть ассоциирована с клиторомегалией и бисексуальными или неправильными половыми органами. Возможно присутствие матки или рудимента матки и влагалища либо общего урогенитального синуса. Мягкие формы тестикулярной дисгенезии могут быть представлены изолированной гипоспадией, тестикулярным регрессом, микропенисом или потенциальным развитием мужского бесплодия.

У пациентов с различной степенью тестикулярной дисгенезии описано несколько моногенных заболеваний. В табл. 1.6 суммированы эти факторы, роль многих из них уже была освещена ранее (см. «Детерминирование развития тестикул»). Несмотря на то что наличие ассоциированных состояний иногда помогает в выборе направления генетического поиска, часто отсутствуют какие-либо результаты исследований, и генетический диагноз в настоящее время устанавливают лишь у 20–30% пациентов с кариотипом 46,XY и тестикулярной дисгенезией.

МОНОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

SF1 (кодируемый *NR5A1*) — член ядерного суперсемейства рецепторов, регулирующих транскрипцию по крайней мере 30 генов, вовлеченных в развитие гонад, надпочечников, стероидогенез и процессы репродукции [75]. Полная делеция гена, кодирующего Sf1, у мышей приводила к апоптозу развивающихся гонад и надпочечников в период раннего эмбрионального развития [76]. Животные с кариотипом XY обладали женским фенотипом и имели персистирующие мюллеровы структуры. Также описаны аномалии вентромедиального отдела гипоталамуса и варианты гипогонадотропного гипогонадизма.

В первом сообщении о мутациях SF1 рассказано о двух пациентах с кариотипом 46,XY, женским строением наружных половых органов, персистирующими мюллеровыми структурами и первичной надпочечной недостаточностью [79, 80]. Эти изменения привели к нарушению связывания ДНК. Первый вариант был представлен гетерозиготной заменой *de novo* p.Gly35Glu в области первичного связывания ДНК Р-бокса, а второй — унаследованной рецессивной гомозиготной мутацией p.Arg92Gln в области вторичного связывания ДНК А-бокса (рис. 1.18). Такой комбинированный гонадный и надпочечниковый фенотип не распространен, и первоначально казалось, что патология SF1 редко становится причиной НФП у человека.

Однако в течение последнего десятилетия, благодаря постоянно увеличивающемуся количеству гетерозиготных нонсенс-мутаций, мутаций со сдвигом рамки считывания и миссенс-мутаций в *NR5A1*, ассоциированных с различными НФП при кариотипе 46,XY у людей с нормальной функцией надпочечников, сложилась иная картина (см. рис. 1.18) [75, 81, 226]. Эти изменения обычно приводят к гаплонедостаточности SF1. Возникают различные фенотипы, наиболее часто умеренная дисгенезия гонад и значительно нарушенная андрогенизация, при которых нарушения в SF1 обнаруживают приблизительно в 15% случаев [75]. Эти изменения обычно возникают *de novo*, но могут быть унаследованы от матери как доминантные мутации, проявление которых ограничено мужским полом (то есть мать является носителем мутации, но здорова), а в некоторых случаях могут быть аутосомно-рецессивными [80]. В некоторых случаях выявляют отягощенный семейный анамнез овариальной недостаточности, и женщины в семье могут иметь высокий риск развития овариальной недостаточности в будущем [47]. Также сообщают о потере функции SF1 у некоторых мальчиков с тяжелыми гипоспадиями и неопустившимися в мошонку тестикулами (приблизительно

https://t.me/medicina_free

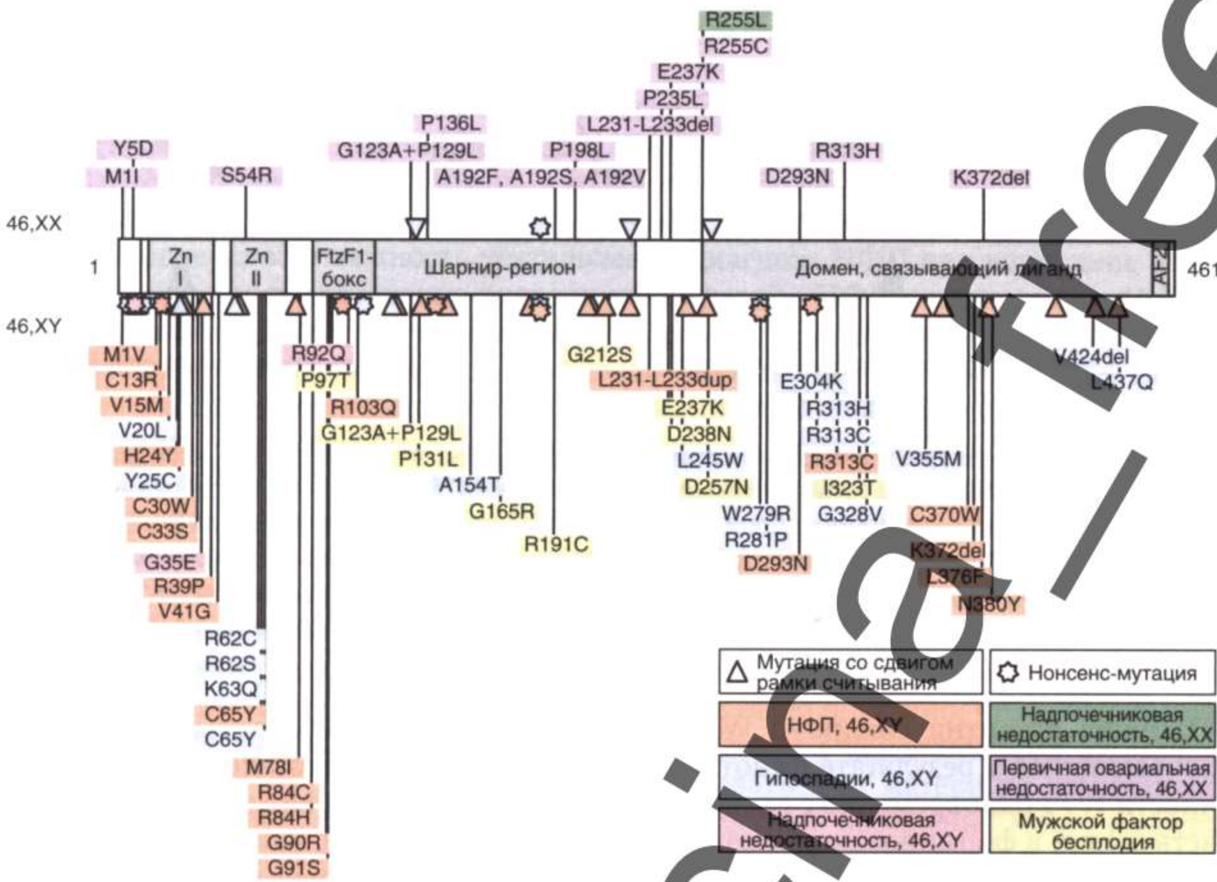


Рис. 1.18. Схематичная диаграмма стероидогенного фактора 1 (SF1) демонстрирует ключевые домены и мутации, ассоциированные с гонадным фенотипом. Gly35Glu (гетерозиготные) и Arg92Gln (гомозиготные) изменения влияют на области белка, связывающие дезоксирибонуклеиновую кислоту, ассоциированы с недостаточной андрогенизацией, дисгенезией гонад, персистенцией мюллеровых структур и первичной надпочечниковой недостаточностью. Гетерозиготный сдвиг рамки считывания (*треугольники*) и нонсенс-мутации (*звезды*), а также миссенс-мутации были описаны у пациентов с кариотипом 46,XY с различными фенотипами с нарушением формирования пола (НФП) (*под рисунком структуры гена*) и у женщин с первичной овариальной недостаточностью (*над рисунком структуры гена*). [С изменениями из Lin L., Philibert P., Ferraz-de-Souza B. et al. Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor-1 [SF1/Ad4BP, NR5A1] are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 991–999; использовано с разрешения Endocrine Society, copyright 2007]

5%), двусторонним анорхизмом и недостаточно развитым половым членом у мужчин с бесплодием (приблизительно 2%) [227–229]. Следовательно, снижение активности SF1 у человека связано, прежде всего, с тестикулярной дисфункцией и различными степенями овариальной дисфункции. Можно периодически мониторировать функции надпочечников, но в настоящее время недостаточность надпочечников не считают распространенной. Определение молекулярных причин в различных семьях может быть важным для прогнозирования потенциального риска овариальной недостаточности, а также выявления мужчин, которым, возможно, понадобится дальнейшее наблюдение ввиду риска развития с возрастом андрогенной недостаточности и снижения фертильности.

Ген опухоли Вильмса 1 – *WT1* (11p13) – транскрипционный фактор с четырьмя цинковыми пальцами, экспрессирующийся в развивающихся половом гребне, почке, гонадах и мезотелии [65]. Гомозиготная делеция *Wt1* у мышей предотвращает развитие гонад и почек [66]. Белок WT1 имеет несколько различных изоформ, играющих важные роли в половом развитии, как описано ранее и показано на рис. 1.19. Важная роль WT1 в развитии тестикул у человека была подтверждена описанием различных мутаций WT1 у больных с синдромами WAGR, Дени–Дреша и Фрейзера.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

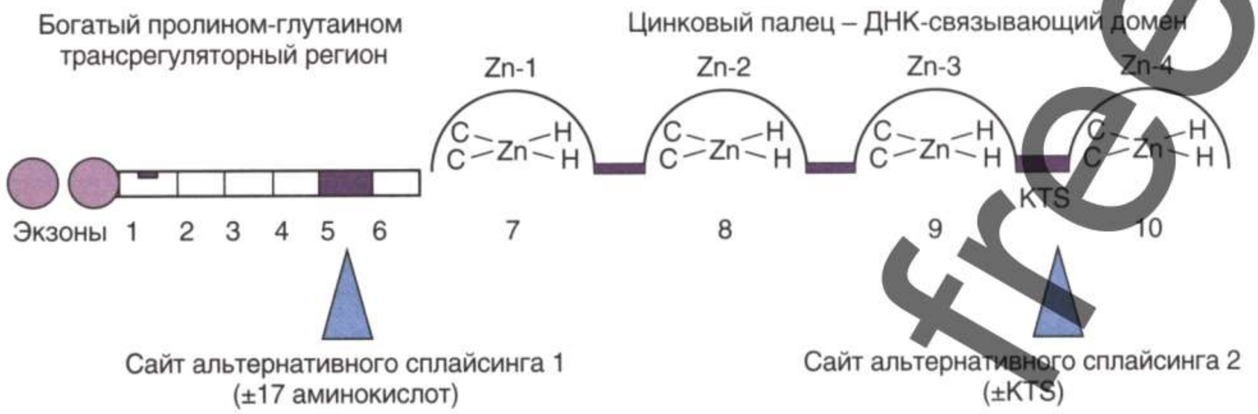


Рис. 1.19. Схематичная диаграмма демонстрирует структуру гена *WT1* и изменения, ассоциированные с экзонами 5 и 9 (добавление лизина, треонина и серина) в +KTS-изоформах. Много точечных мутаций, ассоциированных с синдромом Дени–Дреша, локализуется в цинковых пальцах 2 и 3 (особенно Arg394). Мутации, поражающие сайт сплайсинга экзона 9, ассоциированы с синдромом Фрейзера. [С изменениями из Koziell A., Grundy R. Frasier and Denys-Drash syndromes: different disorders or part of a spectrum? // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 81. P. 365–369; использовано с разрешения BMJ Publishing Group, copyright 1999]

Причина развития синдрома WAGR — делеция части хромосомы 11p13 [230]. Развивающийся в результате фенотип, вероятно, является следствием гаплонедостаточности *WT1* одновременно с потерей генов, влияющих на развитие, таких как *PAX6*, участвующий в формировании глаза [71]. Почечные аномалии, как правило, включают развитие опухоли Вильмса в детстве приблизительно у половины детей, хотя сообщают и об агенезии почек, а нарушение функций почек часто возникает после периода полового созревания. Урогенитальные аномалии обычно относительно легкие, включают двусторонний крипторхизм, микропенис и редкие гипоспадии. Пациентам с аниридией, гипоплазией радужки, катарактой и помутнением роговицы необходима квалифицированная офтальмологическая помощь. При больших хромосомных делециях возможно формирование задержки развития, а при делеции большого участка, включающего ген *BDNF* (синдром WAGRO), типично ожирение.

Синдром Дени–Дреша характеризуется дисгенезией гонад, тяжелой врожденной или рано развивающейся нефропатией (диффузный мезангиальный склероз) и предрасположенностью к опухоли Вильмса [72]. Большинство пациентов с кариотипом 46,XY и синдромом Дени–Дреша имеют бисексуальное строение половых органов или тяжелые пеноскротальные формы гипоспадии в период новорожденности, хотя нормальные мужские и женские фенотипы также описаны. Наличие или отсутствие мюллеровых структур зависит от степени дисфункции клеток Сертоли. Синдром Дени–Дреша обычно развивается вследствие гетерозиготной точечной мутации *de novo* в гене *WT1*, обладающей отрицательным доминантным эффектом на функцию белка дикого типа. Эти точечные мутации обычно влияют на связанную с ДНК область (цинковые пальцы) *WT1*. Риск раннего формирования почечной недостаточности высок, и опухоль Вильмса обычно развивается в первые несколько лет жизни. Гонадобластома появляется менее чем в 10% случаев. Распространенность мутаций *WT1* у мальчиков с пеноскротальными гипоспадиями и неопустившимися яичками, по сообщениям, составляет 7% [231].

Синдром Фрейзера обычно бывает результатом гетерозиготной мутации в донорском сайте сплайсинга экзона 9 гена *WT1* [73, 74]. Эти изменения должны привести к дисбалансу изоформ +KTS к −KTS гена *WT1*. Для синдрома Фрейзера, как правило, типично наличие стреков гонад, женского фенотипа с кариотипом 46,XY, мюллеровых структур и развивающейся позже нефропатии (центрального сегментального гломерулосклероза), обычно приводящей к почечной недостаточности во втором десяти-

https://t.me/medicina_free

летии жизни. У пациентов с синдромом Фрейзера существует высокий риск развития опухолей гонад, таких как гонадобластома [22]. На практике синдромы Дени–Дреша и Фрейзера могут быть представлены бесконечным количеством фенотипов, а не каким-то конкретным состоянием [232]. Тяжелые формы могут проявляться врожденным нефротическим синдромом, в то время как более мягкие варианты, например, гипоспадией и поздним развитием нефропатии [233]. Комплексное рассмотрение этих случаев подчеркивает важность установления диагноза НФП при кариотипе 46,XY и анализа мочи для исследования протеинурии у детей с НФП и кариотипом 46,XY.

Лечение пациентов с мутациями *WT1* включает мониторинг, терапию, направленную на поддержание функций почек, обследование для исключения опухоли Вильмса, а также гонадэктомию у пациентов с синдромами Фрейзера и Дени–Дреша, имеющих Y-хромосому, если невозможно мониторировать состояние гонад [22]. Синдром Мехама (то есть НФП, кардиальные дефекты и диафрагмальные грыжи) также может быть результатом изменений гена *WT1* [234].

Gata-связывающий протеин 4: GATA4. GATA4 — транскрипционный фактор с четырьмя цинковыми пальцами, участвующий в раннем развитии тестикул. Роль гаплонедостаточности *GATA4* или гетерозиготной потери функции хорошо доказана в формировании ряда кардиальных дефектов, таких как дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, и совсем недавно было показано, что гетерозиготные мутации *GATA* вызывают тестикулярную дисгенезию с кардиальными аномалиями или без таковых [61]. Эти мутации могут передаваться от матери по доминантному типу с проявлением, ограниченным полом. Известные изменения могут разрушать взаимодействия между GATA4 и его кофактором, аналогом GATA2 (FOG2, также известен как ZFPM2).

Аналог GATA2 (FOG2): ZFPM2. FOG2 — ключевой корегулятор. Недавно у двух пациентов с дисгенезией гонад и кариотипом 46,XY были описаны две миссенс-мутации в гене, кодирующем FOG2 (*ZFPM2*) [62]. Точечные мутации влияют на взаимодействие с GATA4, и в одном случае они описаны у пациентов с кардиальными дефектами, что подчеркивает различную пенетрантность гонадных и кардиальных фенотипов вследствие разрушения комплекса GATA4/FOG2.

Гомолог хромобокса 2: CBX2. Гомолог хромобокса 2 (*CBX2*) — человеческий гомолог поликомб-протеина M33. Его делеция приводит к перемене пола XY у мышей. У девочки с кариотипом 46,XY, маткой и яичниками была описана мутация *CBX2* с потерей функции, выявленной благодаря пренатальному кариотипированию, но в настоящее время изменения *CBX2* у человека встречаются редко [58].

Регион, детерминирующий пол, на Y-хромосоме: SRY. Последовательность событий, приведших к идентификации *SRY* как основного гена, детерминирующего развитие тестикул, и действия SRY в тестикуле были описаны ранее. SRY — транскрипционный фактор, состоящий из 204 аминокислот, содержащий HMG-бокс, который кодируется одним экзоном на Y-хромосоме (Yp11.3; см. рис. 1.5) [97]. Обнаружение инактивирующих мутаций в SRY у пациентов с дигенезией гонад и кариотипом 46,XY подтвердило, что этот фактор играет ключевую роль в детерминации тестикул у человека [32].

Приблизительно 10% пациентов с полной формой дисгенезии гонад и кариотипом 46,XY имеют инактивирующие мутации *SRY* [97]. Большинство мутаций обнаруживают в HMG-боксе ДНК-связывающего домена *SRY* (рис. 1.20) — в регионе, который участвует в связывании и скручивании ДНК [97]. Редкие мутации в регионах, примыкающих к 5' и 3', ведут соответственно к полной или частичной дисгенезии гонад [235]. В HMG-боксе содержится, по крайней мере, два сигнальных домена ядерной локализации, связывающих кальмодулин/экспортин 4 и импортин B. Мутации в этих сигнальных доменах ядерной локализации, расположенных в HMG-боксе гена *SRY*, приводят к нарушению транспортировки протеина SRY в ядро и изменениям ядерного импорта и экспорта, а также могут вызвать дисгенезию гонад с кариотипом 46,XY

https://t.me/medicina_free

[101]. Среди пациентов с мутациями в гене *SRY* большинство представлены девочками с отсутствием полового созревания (синдром Суайра). В этой группе высок риск гонадобластом.

SRY 9-бокс: SOX9. Гетерозиготные мутации гена *SOX9* (17q24–q25) приводят к кампомелической дисплазии [101, 109, 110]. Проявлениями этого состояния бывают изогнутые длинные кости, гипоплазия лопаток, деформация таза, 11 пар ребер, маленькая грудная клетка, расщелина нёба, макроцефалия, микрогнатия, гипертелоризм

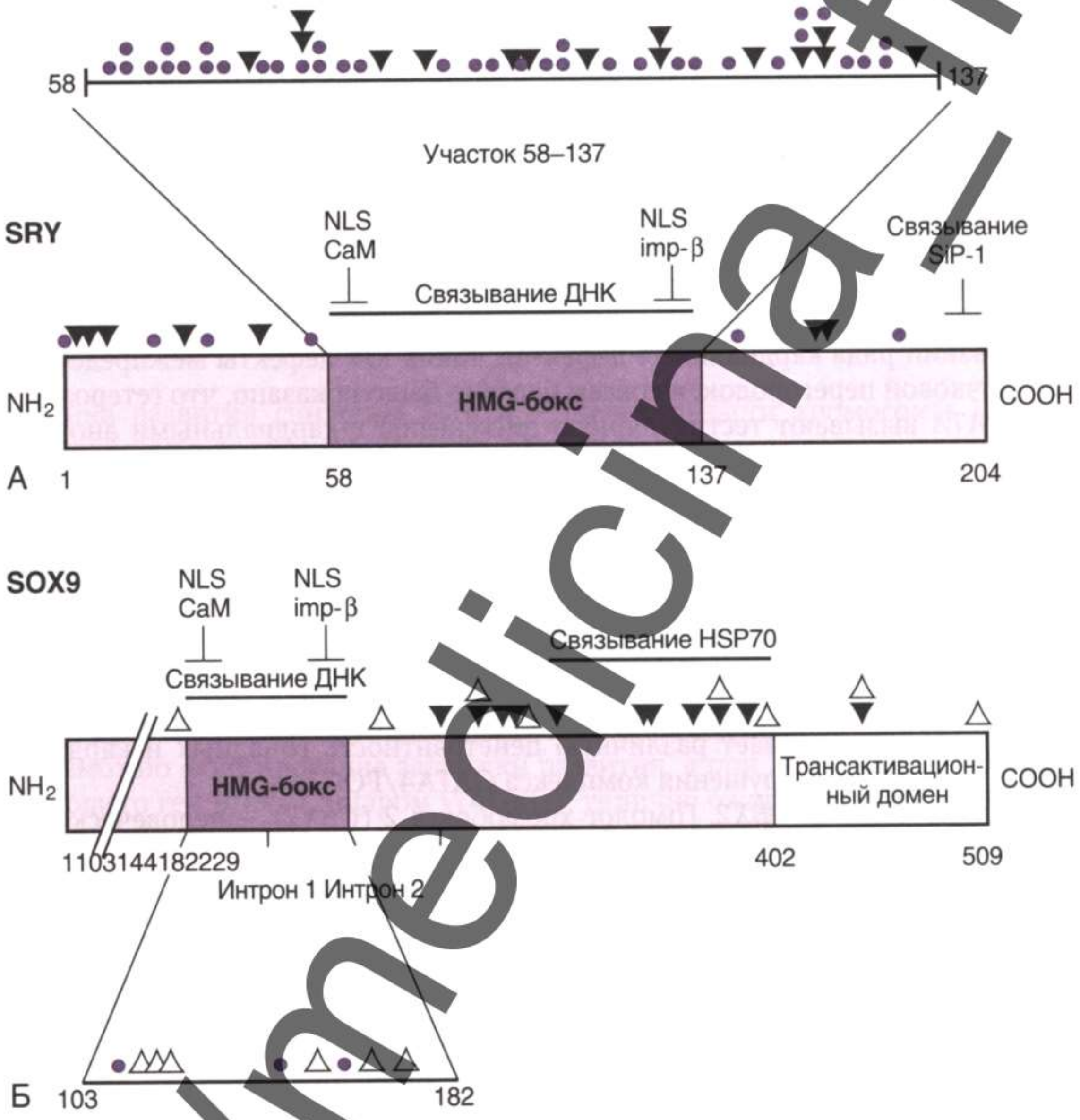


Рис. 1.20. Структура человеческих протеинов SRY и SOX9 и ряд известных мутаций. А — диаграмма SRY. Бокс группы высокоподвижных белков (HMG) — 80-аминокислотный, ДНК-связывающий домен с сигналами ядерной локализации (NLS) на каждом конце, один из которых связывает кальмодулин (CaM) или экспортин-4, а другой — импортин-β (imp-β). Последние 7 аминокислот SRY могут связываться с любым из PDZ-доменов, обнаруженных в SRY-взаимодействующем протеине 1 (SiP-1). *Темными точками* отмечены известные миссенс-мутации протеина SRY, которые влияют на развитие тестикул и расположены в пределах HMG-бокса. Нонсенс-мутации и мутации со сдвигом рамки считывания SRY отмечены *темными треугольниками*. Б — диаграмма SOX9. Аналогично SRY, SOX9 имеет HMG-бокс с NLS. Однако, в отличие от SRY, SOX9 имеет 3 экзона, связывается с протеином HSP70 и имеет трансактивационный домен на углеродном конце. Отдельные мутации, приводящие к нарушениям формирования пола с кариотипом 46,XY и кампомелической дисплазии, отмечены *темными точками* (миссенс) и *треугольниками* (нонсенс и сдвиг рамки считывания). Мутации, которые вызывают формирование только кампомелии или костного фенотипа у мужчин с кариотипом 46,XY или поражают женщин с кариотипом 46,XX, отмечены *светлыми треугольниками*

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

и различные кардиальные и ренальные пороки. В неонатальном периоде пациенты часто гибнут от респираторного дистресс-синдрома, но сообщают также и о длительном периоде выживаемости.

SOX9 представляется как важный ген, детерминирующий развитие тестикул, со своими особенностями, и он может быть одним из ключевых регуляторов детерминации тестикул, расположенным после *SRY* (см. «Детерминирование развития тестикул»). В соответствии с гипотезой 3/4 пораженных пациентов с кариотипом 46,XY имеют дисгенезию гонад, но возможен и весь спектр генитальных фенотипов — от абсолютно мужского до абсолютно женского внешнего строения [97]. Гистологические изменения гонад пациентов с кариотипом 46,XY и бисексуальным или женским строением наружных половых органов демонстрируют различную степень тестикулярной дисгенезии — от стреков с примордиальными фолликулами до нормальных яичников [236]. Мюллеровы структуры могут присутствовать или отсутствовать в зависимости от степени дисгенезии гонад. У пораженных женщин с кариотипом 46,XX — нормальные наружные половые органы и внешне нормальные яичники.

Локус кампомелической дисплазии с НФП при кариотипе 46,XY был картирован на участке 17q24.3–q25.1 после исследований трех пациентов со сбалансированными реципрокными транслокациями *de novo* и предположения, что *SOX9* является геном-кандидатом на основании исследований экспрессии у мышей. В дальнейшем в *SOX9* у пациентов с кампомелической дисплазией и дисгенезией гонад или без нее были выявлены миссенс-мутации, нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и мутации сайта сплайсинга [97]. Эти мутации обычно бывают гетерозиготными изменениями *de novo*. В одной родословной было выявлено несколько пораженных сиблингов вследствие мозаицизма по *SOX9* в половых клетках одного из родителей [236]. В этой семье у сиблингов с кариотипом 46,XY был различный гонадный фенотип: у одного — дисгенезия гонад, у другого — нормальные яичники.

Ген *SOX9* состоит из трех экзонов и двух интронов. Он кодирует 509-аминокислотный протеин, содержащий HMG-бокс, на 71% гомологичный аналогичному участку SRY-протеина, и трансактивирующий домен на C-конце (см. рис. 1.20). В отличие от *SRY*, в котором большинство мутаций локализуется в HMG-боксе, мутации в *SOX9* могут быть локализованы на протяжении всего протеина, с небольшой корреляцией между функциональными доменами и фенотипом. Хромосомные транслокации, разрушающие регуляторные элементы, расположенные раньше промотора гена *SOX9*, могут быть ассоциированы с менее тяжелым фенотипом или кампомелической дисплазией без аномального строения гонад. Гетерозиготные изменения, частично сохраняющие связывание и трансактивацию ДНК, также могут ассоциироваться с вариантом фенотипа без кампомелии и различными НФП или без них.

Митоген-активированная протеинкиназа киназа киназа-1: MAP3K1. MAP3K1 — один из нескольких киназных сигнальных путей, участвующих в органогенезе. Гетерозиготные мутации сайта сплайсинга и точечные мутации MAP3K1 описаны в нескольких семьях и у отдельных людей с нарушением развития яичек [64]. MAP3K1 экспрессируется в зачатках яичка и клетках Сертоли у мышей, и нарушения *MAP3K1* были описаны при различных фенотипах — от полной дисгенезии гонад при кариотипе 46,XY до гипоспадии и микропениса с крипторхизмом. Семейные случаи имеют четкое аутосомно-доминантное наследование. У двух пациентов с несемейной дисгенезией гонад были обнаружены изменения в кодоне 189 (p.Leu189Pro, p.Leu189Arg), что приводило к нарушению фосфорилирования мишеней далее по ходу считывания, p38 и ERK1/2, а также увеличило связывание RHOA* с комплексом MAP3K1.

Протеин «пустынный еж»: DHH. Сигнальная система ежей играет важную роль во многих аспектах нейронального, скелетного и эндокринного развития. Есть сообще-

* RHOA относится к семейству малых гуанозин-трифосфатаз, играет одну из ключевых ролей в развитии млекопитающих. (*Примеч. ред.*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ние о гомозиготной мутации гена *DHH* у пациента с парциальной дисгенезией гонад и минифасцикулярной невропатией [121]. В дальнейшем появилось сообщение о множестве изменений *DHH* у пациентов с полной дисгенезией гонад при кариотипе 46,XY или с дефектами клеток Лейдига, с явными неврологическими изменениями или без них [122].

Относящийся к безостным гомеобокс-ген, локализованный на X-хромосоме: ARX. ARX — транскрипционный фактор, играющий центральную роль в миграции нейронов. Arx-нокаутированные мыши имеют значительные дефекты миелинизации. *ARX* рассматривали как ген-кандидат для синдрома X-связанной лиссэнцефалии с бисексуальным строением половых органов, и мутации *ARX* были описаны у ряда пациентов с этим состоянием [128]. Такая необычная форма диссэнцефалии ассоциирована с тяжелой эпилепсией и нестабильностью температуры тела. Вероятно, аномалии половых органов представлены нарушением функций клеток Лейдига. Дополнительные мутации *ARX* описаны у пациентов с неврологическими нарушениями (например, инфантильными спазмами) без существенных НФП.

Ген специфичного для тестикул протеина, Y-сцепленно-подобный 1: TSPYL1. Ассоциация между дисгенезией при кариотипе 46,XY и синдромом внезапной смерти новорожденных была описана в большой родословной аманитов и получила название *«внезапная смерть новорожденного с тестикулярной дисгенезией»* [237]. Аутосомно-рецессивный ген, отвечающий за это состояние, *TSPYL1*, кодирует протеин с неизвестной функцией, который может участвовать в ремоделировании хроматина. Описаны и другие дополнительные варианты *TSPYL1* и НФП при кариотипе 46,XY [238].

Содержащий мастермайнд-подобный домен 1: MAMLD1. MAMLD1 (раньше назывался *CXORF6*) — ген на X-хромосоме, кодирующий протеин, экспрессирующийся в развивающейся тестикуле. Гемизиготные мутации в *MAMLD1* изначально описаны у мальчиков с изолированной тяжелой гипоспадией, хотя позже были выявлены различные фенотипы [129, 239]. Нарушение в *MAMLD1* приводит к дефекту развития и функционирования фетальных клеток Лейдига.

Хромосомные перестройки, ассоциированные с дисгенезией гонад. Аномалии развития половых органов ассоциированы с рядом хромосомных делеций, дупликаций и перестановок. Наиболее часто обнаруживают делеции 9p24-pter, 10q25-qter и Xq13 и дупликации Xp21.

Делеции 9p24-pter (теломеры короткого плеча) могут разрушать *DMRT1* — ген, имеющий полоспецифичные гомологи у дрозофилы (*Drosophila*) (двойной половой ген) и нематоды *Caenorhabditis elegans* (Mab3), экспрессирующийся в период раннего развития гонад (см. «Нормальное формирование пола») [123, 124]. Нарушение развития гонад и НФП при кариотипе 46,XY — хорошо известные проявления синдрома делеции 9p, предполагающие, что гаплонедостаточность локуса *DMRT* может быть причиной тестикулярной дисгенезии у человека [127]. Недавно были выявлены частичная делеция *DMRT1* и доминантная негативная точечная мутация *DMRT1*, приводящая к НФП [125, 126].

Терминальные делеции хромосомы 10 (10q25-qter) часто ассоциированы с урогенитальными аномалиями и иногда с полной дисгенезией гонад [133]. Ген в этом локусе не был идентифицирован.

Делеции Xq13.3 и кончика хромосомы 16p приводят к развитию синдрома α-талассемии и задержки психического развития, в число симптомов которого также может входить дисгенезия гонад [131]. Локус Xq13.3 содержит ген транскрипционного фактора *ATRX* (также известен как *XH2* или *XNP*), а ген *SOX8* локализован на 16p [132].

Дупликации региона Xp21.3, содержащего ген *DAX1* (*NR0B1*), в некоторых случаях приводят к аномальному развитию яичек [86]. Роль *DAX1* и пути *WNT4* (дупликация 1p35) в противодействии развитию тестикул была освещена ранее (см. «Развитие репродуктивной системы») [86, 88].

https://t.me/medicina_free

Некоторые другие исследователи, использовавшие матриксную сравнительную геномную гибридизацию и анализ однонуклеотидных полиморфизмов, сообщали о выявлении или предполагали наличие других регионов-кандидатов для развития дисгенезии гонад [136, 137].

Синдромальные причины НФП при кариотипе 46,XY. В дополнение к специфическим синдромам, описанным ранее, различные нарушения (например, гипоспадия, крипторхизм, мошоночная транспозиция) возникают при разных конкретных синдромах [134, 135]. При некоторых из них была идентифицирована генетическая основа, но во многих случаях причина остается неизвестной. Синдромальные ассоциации с НФП при кариотипе 46,XY могут быть более распространены, чем принято считать, этому посвящены достаточно детальные обзоры [134, 135].

НФП с кариотипом 46,XY часто ассоциированы с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Монозиготные близнецы могут иметь неодинаково сформированные половые органы, например близнец с задержкой роста и бисексуальным строением половых органов и больший по размеру близнец с нормальным мужским строением половых органов. Механизм этой ассоциации неясен и может быть объяснен распространенными генетическими причинами, обычными эпигенетическими событиями или факторами развития, влияющими на внутриутробный рост, функционирование плаценты и репродуктивное развитие. Более распространенные генетические причины НФП при кариотипе 46,XY (например, мутации *SRY*, *SF1*, AR и ферментов стероидогенеза) редко обнаруживают в этой группе пациентов с ЗВУР (собственное наблюдение).

НАРУШЕНИЯ СИНТЕЗА АНДРОГЕНОВ

Дефект на каком-либо из этапов синтеза андрогенов или в органе-мишени может привести к нарушению андрогенизации и НФП при кариотипе 46,XY (раньше назывался мужским псевдогермафродитизмом) (см. табл. 1.6 и рис. 1.10).

Дефекты синтеза холестерина: синдром Смита–Лемли–Опитца. Синдром Смита–Лемли–Опитца представлен широким спектром фенотипов, но обычно включает микроцефалию, задержку развития, кардиальные пороки, птоз, вздернутый нос, микрогнатию, незаращение нёба, полидактилию, синдактилию пальцев ног (особенно II и III пальцев ног), тяжелую гипоспадию, микропенис и задержку роста [240]. Аномалии строения наружных половых органов приблизительно у 65% пациентов с кариотипом 46,XY варьируют от микропениса и гипоспадии до полного отсутствия андрогенизации, приводящего к женскому фенотипу.

Синдром Смита–Лемли–Опитца обусловлен дефицитом 7-дегидрохолестерол редуктазы [3β-гидроксистерол Δ7-редуктаза (DHCR7)] — фермента, содержащего филогенетически консервативный стерол-чувствительный домен и необходимого для последнего этапа биосинтеза ацетата в холестерин. Холестерин нужен в качестве субстрата для синтеза стероидов, а промежуточные продукты синтеза холестерина могут играть важную роль, взаимодействуя с сигнальной системой протеина «пустынный еж».

Синдром диагностируют при обнаружении повышенного содержания 7-дегидрохолестерола и низкого уровня холестерина. Ген *DHCR7* картирован на 11q12–q13, описано более 150 мутаций [241]. Определение концентрации 7-дегидрохолестерола в сыворотке крови следует выполнять всем представителям мужского пола с недостаточной андрогенизацией и соответствующими фенотипическими чертами, даже незначительно выраженными. У пораженных новорожденных мальчиков с нормально функционирующей гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью описаны нормальное развитие тестикул и нормальные, высокие или низкие концентрации тестостерона в плазме крови. Иногда возможно нарушение функций надпочечников.

Мутации рецептора ЛГ. Мутации рецептора ЛГ/ХГЧ приводят к нарушению ответа на ХГЧ и ЛГ, в результате чего клетки Лейдига отсутствуют или гипоплазиро-

https://t.me/medicina_free

ваны [242]. Фенотип внешних половых органов варьирует между женским строением и мужским с микропенисом (табл. 1.7). У пациентов отсутствуют производные мюллерова протока и могут присутствовать рудиментарные производные вольфова протока, даже у некоторых пациентов с явно недостаточной андрогенизацией наружных половых органов. Эта находка может отражать некоторые ранние ХГЧ-независимые механизмы синтеза тестостерона в период между 8-й и 10-й неделей гестации [4]. Маленькие неопустившиеся тестикулы обычно обнаруживают в паховой области при наиболее тяжелых формах гипоплазии клеток Лейдига. У пациентов с более мягкими фенотипами могут присутствовать нормально опущенные яички относительно нормального размера, так как популяция клеток Лейдига занимает лишь около 10% тестикулярного объема. При гистологическом исследовании в тестикулах препубертатных пациентов определяют недостаточное количество клеток Лейдига. У постпубертатных пациентов отсутствуют или присутствуют в небольшом количестве клетки Лейдига без кристаллов Рейнке, нормально выглядящие клетки Лейдига и дискретные семявыносящие канальцы с отсутствием сперматогенеза. Это наблюдение подчеркивает важную роль интратестикулярных андрогенов на последних стадиях созревания сперматоцитов.

Таблица 1.7. Клинические проявления гипоплазии клеток Лейдига у пациентов с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *LHCGR*
Половые органы	Женские, гипоспадии, микропенис
Производные вольфова протока	Гипоплазированы
Производные мюллерова протока	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы
Биохимические характеристики	Недостаточная андрогенизация с варьирующей недостаточностью половых гормонов в период полового созревания
Гормональный профиль	Низкий уровень Т и ДГТ; повышенный ЛГ (и ФСГ); гиперергическая реакция ЛГ на стимуляцию рилизинг-гормоном ЛГ (ЛГРГ); слабый ответ Т и ДГТ на стимуляцию ХГЧ

Примечание. *LHCGR* — ген рецептора ЛГ и ХГЧ; Т — тестостерон.

Типичный биохимический профиль пациентов с гипоплазией клеток Лейдига включает повышение базального и стимулированного введением рилизинг-гормона ЛГ (ЛГРГ) уровней ЛГ (и ФСГ) в период новорожденности или полового созревания. В детстве, когда генератор пульсового ритма ГнРГ бездействует, базальные уровни ЛГ иногда могут определяться выше нормативных значений. Содержание 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона низкое, с небольшим ответом или без реакции на пролонгированную стимуляцию ХГЧ. Концентрация ЛГ в плазме крови падает после назначения тестостерона. При более легких формах этого состояния возможны менее значимые лабораторные изменения.

У пациентов с различными формами этого состояния известно более чем о 30 различных гомозиготных или компаунд-гетерозиготных мутаций в гене рецептора ЛГ/ХГЧ (*LHCGR*) (рис. 1.21) [243, 244]. В первых сообщениях Кремера (Kremer) и соавт. [243] и Латронико (Latronico) и соавт. [244] описаны гомозиготные мутации соответственно Ala593Pro и Arg554Stop у фенотипических женщин с кариотипом 46,XY, гипоплазией клеток Лейдига, гипергонадотропным гипогонадизмом и отсутствием ответа на стимуляцию ХГЧ. У пораженной сестры с кариотипом 46,XX было нормальное половое созревание в период пубертата, но повышенное содержание ЛГ и аменорея. Данный факт демонстрирует, что ЛГ-рецептор не является обязательным для синтеза эстрогена, но необходим для нормальной овуляции у женщин. Эти мутации нарушают ХГЧ-стимуляцию интрацеллюлярного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)

https://t.me/medicina_free

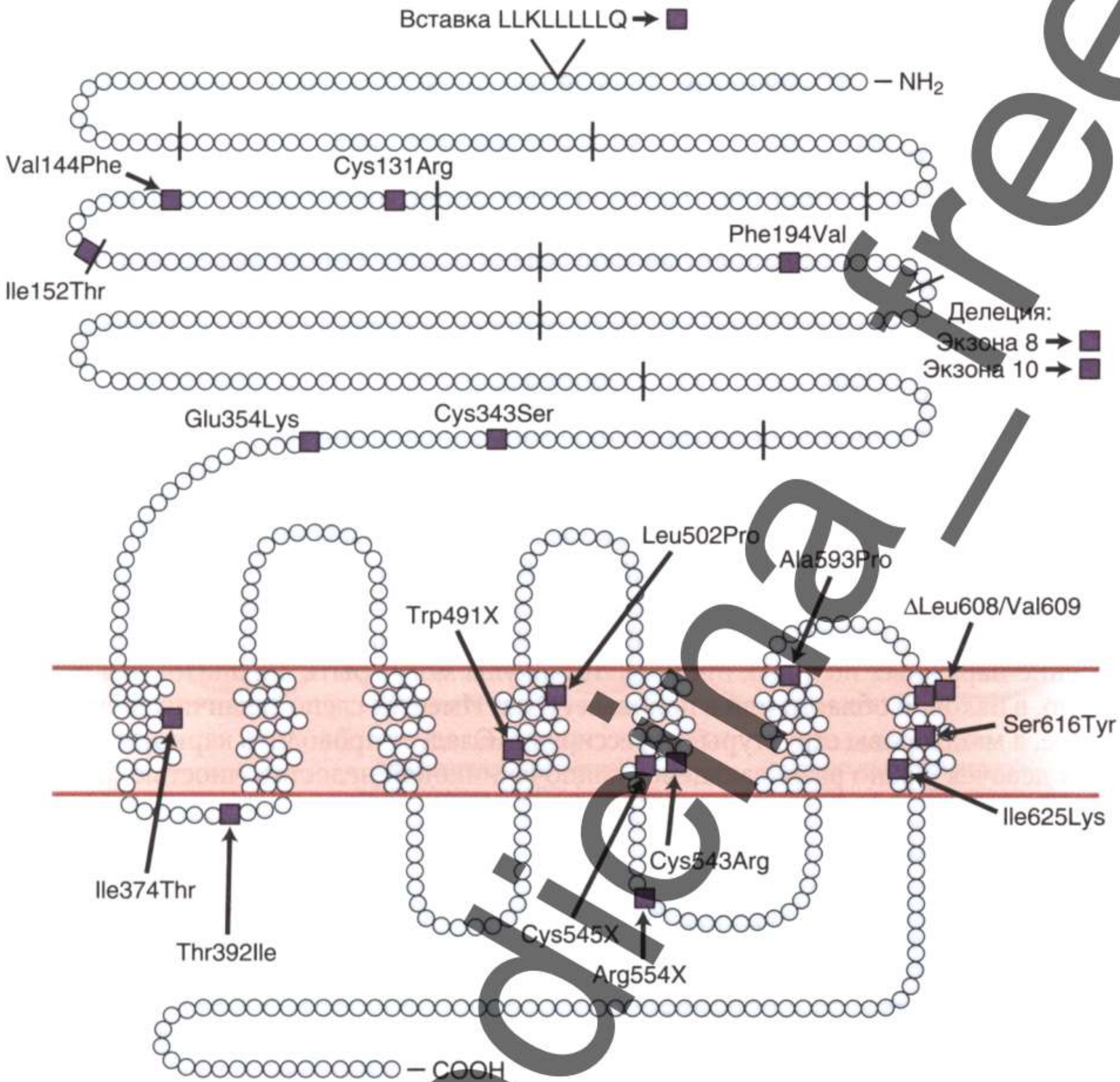


Рис. 1.21. Диаграмма семи трансмембранных доменов рецептора лютеинизирующего гормона/хорионического гонадотропина человека с отдельными инактивирующими миссенс-мутациями, показанными квадратами. Большинство этих изменений ассоциировано с выраженным недостатком андрогенизации. Однако изменения аминокислотных остатков 616 и 625 в седьмом трансмембранном домене ассоциированы с более мягким фенотипом — микропенисом

в исследованиях *in vitro* вследствие нарушения связывания ХГЧ, внутриклеточного сигналинга, стабильности рецептора и миграции в зависимости от природы изменений. Дефекты в новом криптическом экзоне ЛГ-рецептора (экзоне 6А) также были описаны в качестве причины НФП при кариотипе 46,XY [245]. Мутации с частичной потерей функции в гене рецептора ЛГ/ХГЧ, приводящие к более мягким фенотипам, таким как микропенис, имеют тенденцию к локализации в седьмом трансмембранном домене (Ser616Tyr, Ile625Lys; см. рис. 1.21) [244, 246]. Детей с полной гипоплазией клеток Лейдига обычно воспитывают как девочек, они нуждаются в терапии эстрогенами в период полового созревания. Обычно выполняют гонадэктомию. Если выбран мужской пол, нужна заместительная терапия тестостероном в младенчестве и в период полового созревания. Риск малигнизации гонад неизвестен.

Дефекты StAR-протеина. StAR — митохондриальный протеин длиной 30 кДа, присутствующий в надпочечниках и гонадах. Он играет ключевую роль в обеспечении быстрого перемещения холестерина с наружной на внутреннюю митохондриальную

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

мембрану [152, 247]. Этот процесс необходим, чтобы обеспечить биосинтез стероидов *de novo* в ответ на повышение синтеза АКТГ или ангиотензина II в надпочечниках или пульсового выброса ЛГ в гонадах. Точный механизм, благодаря которому StAR обеспечивает перенос, неясен, но, вероятно, протеин сохраняется на митохондриальной поверхности в составе расплавленной глобулы. Хотя небольшая доля переноса холестерина не зависит от StAR (14%), этот протеин играет важную роль в острой регуляции стероидогенеза в надпочечниках и гонадах.

В соответствии с этим пациенты с рецессивно наследуемыми дефектами StAR разворачивают картину тяжелой формы первичной недостаточности коры надпочечников, которую называют *липоидной врожденной гиперплазией коры надпочечников** [248, 249]. Пациенты с этим состоянием обычно имеют тяжелую надпочечниковую недостаточность (проявляющуюся, например, гипогликемией, гиперпигментацией) с первых дней жизни и прогрессирующую минералокортикоидную недостаточность, приводящую к гипонатриемии, гиперкалиемии, дегидратации, ацидозу и коллапсу (табл. 1.8). Стероиды C18, C19 и C21 не определяются или выявляются в небольшой концентрации в плазме крови и моче, даже после стимуляции кортикотропином. Женщины (46,XY) имеют нормальные половые органы и матку. У людей с кариотипом 46,XY мутации *STAR* обычно приводят к значительному дефициту синтеза тестостерона фетальными клетками Лейдига, в связи с чем присутствует типично женское строение наружных половых органов. Тестикулы могут быть локализованы абдоминально, в паховой области или в половых губах. Имеется слепо заканчивающееся влагалище, а мюллеровы структуры регрессируют. Следует проводить кариотипирование у всех девочек с рано развивающейся надпочечниковой недостаточностью.

Таблица 1.8. Клинические характеристики липоидной врожденной дисфункции коры надпочечников у людей с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *STAR*
Половые органы	Женские; иногда бисексуальные, с гипоспадией или мужские
Производные вольфовых протоков	Гипоплазированные или нормальные
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы
Биохимические характеристики	Тяжелая надпочечниковая недостаточность с потерей соли; отсутствие полового развития; редкие неклассические случаи ассоциированы с изолированной глюкокортикоидной недостаточностью
Гормональный профиль	Обычно недостаточность глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов, за исключением неклассических случаев, при которых выявляют доминантные изменения синтеза глюкокортикоидов (аналогично семейной глюкокортикоидной недостаточности)

Примечание. StAR — стероидогенный острый регуляторный (белок).

Типичная находка при липоидной ВДКН — отложение липидов в стероидогенных клетках. На фоне дефицита стероидов АКТГ, ангиотензин II и ЛГ приводят к усилению потребления и синтеза холестерина стероидогенными клетками. Неспособность StAR обеспечить перенос холестерина в митохондрии приводит к значительному накоплению холестерина в клетках и в результате — к появлению увеличенных, перегруженных липидами надпочечников, которые иногда видны при МРТ или компьютерной томографии (КТ). В конечном счете накопление холестерина приводит к переизбытку и в результате — к разрушению структурной и функциональной целостности клетки (двухударная гипотеза; рис. 1.22) [249]. StAR не является необходимой для синтеза прогестерона плацентой — в отличие от P450scc (CYP11A1).

* В традиционной русскоязычной терминологии — липоидной ВДКН. (*Примеч. ред.*)

https://t.me/medicina_free

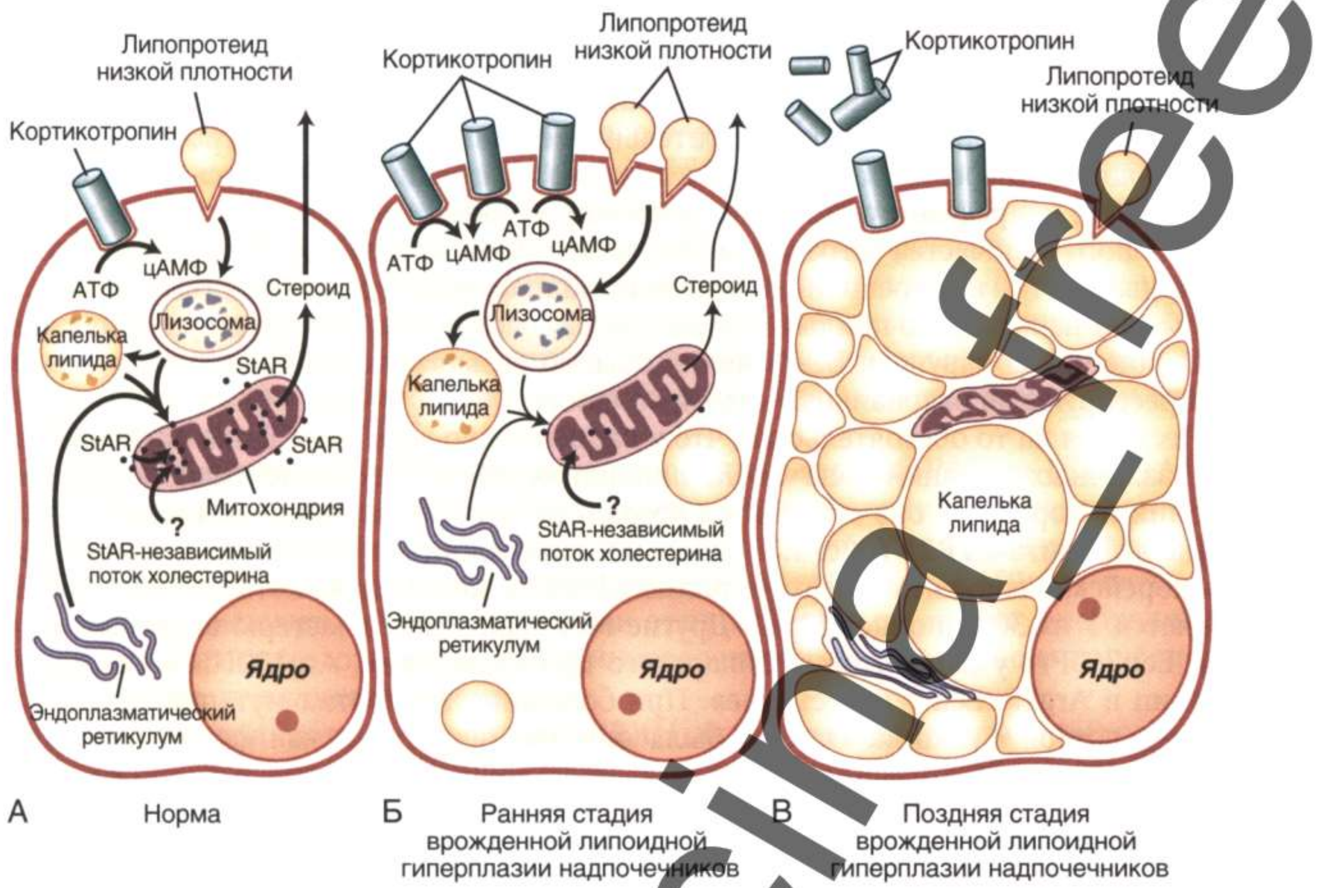


Рис. 1.22. Модель стероид-секретирующей клетки (надпочечника/гонады), демонстрирующая конверсию холестерина в стероиды. А — холестерин из липопротеинов низкой плотности, эфиров холестерина, отложенных в капельках липидов, и эндогенно синтезируемый в эндоплазматическом ретикулуме транспортируется с наружной поверхности митохондриальной мембраны на внутреннюю. Эта транспортировка возможна благодаря острому стероидогенному регуляторному протеину (StAR — от англ. *steroidogenic acute regulatory protein*) и другим StAR-независимым механизмам. В митохондрии стероидный синтез начинается с конверсии холестерина в Δ5-прегненолон под действием фермента CYP11A1 (P450scc). Б — у пациентов с врожденной липоидной гиперплазией надпочечников мутация в гене, кодирующем StAR, приводит к снижению или отсутствию активности мутантного StAR-протеина, что значительно снижает перенос холестерина в митохондрии. Благодаря механизмам, не зависящим от StAR, может сохраняться низкий уровень синтеза стероидов; однако повышенная секреция кортикотропина (или лютеинизирующего либо фолликулостимулирующего гормона) приводит к накоплению холестерина в клетках в виде липидных капель. В — продолжающаяся стимуляция и, как результат, отложение холестерина вызывают переполнение этих клеток с механическими и химическими нарушениями клеточной функции. Это приводит к развитию первичной надпочечниковой недостаточности и нарушению биосинтеза андрогенов фетальными клетками Лейдига. Девочки с врожденной липоидной гиперплазией коры надпочечников феминизируются в период полового созревания и менструируют, но развивается прогрессирующий гипергонадотропный гипогонадизм. Это возможно, так как фолликулярные клетки относительно неактивны в период внутриутробного развития до наступления полового созревания, поэтому они остаются неизмененными. В начале каждого цикла фолликулы включаются в работу, и благодаря StAR-независимым механизмам может синтезироваться небольшое количество эстрадиола. Это возможно, пока фолликулярные клетки не перенасытятся и не потеряют функциональные способности. АТФ — аденозинтрифосфат; цАМФ — циклический аденозинмонофосфат. [Из Bose H.S., Sujiwara T., Strauss J.F. III et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1870–1878, использовано с разрешения Massachusetts Medical Society, copyright 1996]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Двухударная гипотеза также объясняет, почему у девочек с кариотипом 46,XX и липоидной ВДКН происходят эстрогенизация и развитие грудных желез в период пубертата, несмотря на прогрессирующий гипергонадотропный гипогонадизм [249, 250]. Фолликулярные клетки относительно неактивны во внутриутробном периоде и до полового созревания, поэтому не повреждаются. Они включаются в начале каждого цикла, и в результате StAR-независимых механизмов есть возможность синтеза небольшого количества эстрадиола. Это может происходить до тех пор, пока фолликулярные клетки не переполнены и не перестали функционировать. Половое созревание может начаться, но циклы ановуляторные, так как синтез прогестерона во второй половине цикла нарушен. Без лечения обычно развиваются поликистоз яичников и прогрессирующая овариальная недостаточность.

Несмотря на то обстоятельство, что у пациентов во всем мире было описано более 40 различных мутаций гена *StAR*, липоидная ВДКН особенно распространена в Японии и Корее, где она становится вторым по частоте нарушением стероидогенеза после дефицита CYP21 (рис. 1.23). Большинство японских пациентов и практически все корейские пациенты имеют мутацию Gln258X, носителями которой, как считают, является 1 из 300 японцев [251]. Другие географические кластеры включают мутации Leu260Pro у пациентов швейцарского происхождения, Arg182His в Саудовской Аравии и Arg182Leu у палестинцев. При большинстве из этих мутаций происходит полная потеря функции. Однако была описана неклассическая форма липоидной ВДКН вследствие точечной мутации StAR с сохранностью приблизительно 20% функции [252]. Эти пациенты дебютируют прогрессирующей глюкокортикоидной недостаточностью между 2-м и 4-м годами. У пораженных пациентов мужского пола нормальная андрогенизация наружных половых органов, но они могут иметь риск развития гипогонадизма или сниженную фертильность во взрослой жизни. Мутации

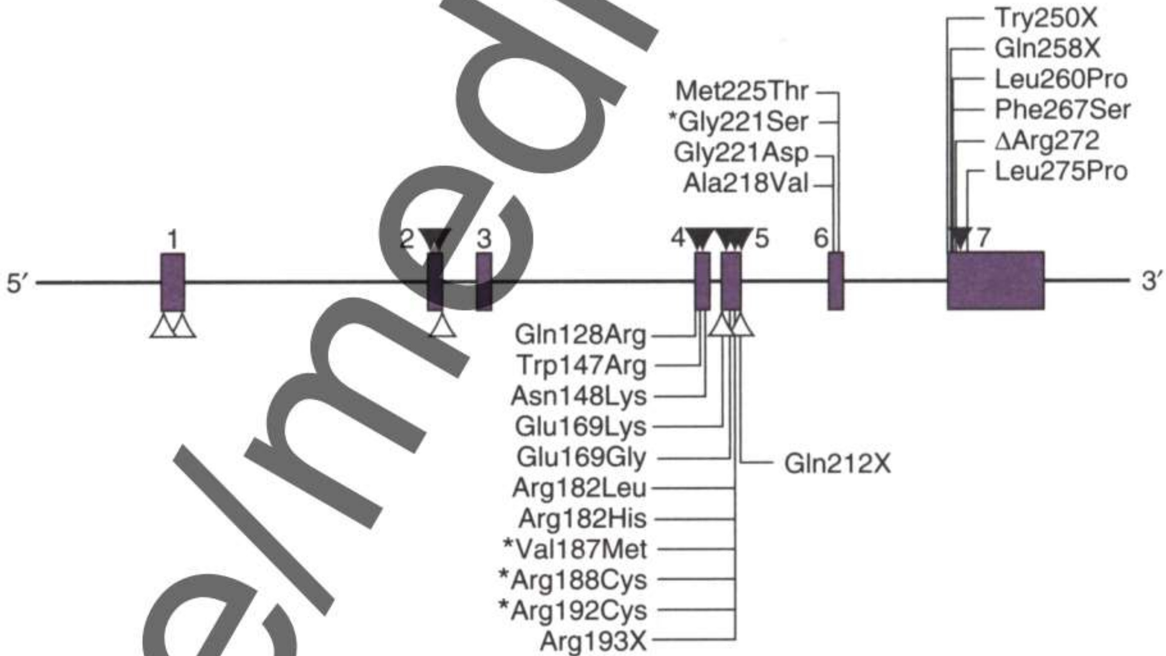


Рис. 1.23. Диаграмма отдельных мутаций, описанных в *STAR*-гене, ассоциированных с врожденной липоидной гиперплазией коры надпочечников. Пронумерованные *темные прямоугольники* изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X обозначает нонсенс-(стоп)-мутацию; показаны вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания (*темные треугольники*) и мутации сайта сплайсинга (*светлые треугольники*). Хотя мутации *STAR* распространены в Японии, Корее и регионах Ближнего Востока, в других странах все чаще выявляют новые спорадические мутации StAR-протеина. Миссенс-мутации в остатках 187, 188, 192 и 221 (*звездочки*) ассоциированы с неклассическим фенотипом надпочечниковой недостаточности с поздним началом

https://t.me/medicina_free

StAR со средней тяжестью снижения функции могут быть также ассоциированы с гипоспадиями и более мягкой надпочечниковой недостаточностью [253]. Частичная потеря функции обычно обусловлена изменениями аминокислот (кодоны 187, 188, 192, 221) вокруг участка, связывающего холестерин [254].

Лечение классической формы липоидной ВДКН включает заместительную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами, а также восполнение потерь соли в ранний период. У пациентов с кариотипом 46,XY обычно проводят гонадэктомию. Пациенты мужского пола с неклассическими формами липоидной ВДКН нуждаются в тщательном наблюдении для поддержания адекватного синтеза тестостерона в период полового созревания и во взрослой жизни. Терапию эстрогенами назначают девочкам с кариотипом 46,XX с целью индукции полового созревания и женщинам при развитии гипогонадизма.

Дефицит фермента P450, отщепляющего боковые цепи. P450scc (CYP11A1) — митохондриальный фермент, который конвертирует холестерин в прегненолон через три различные ферментативные реакции: 20α-гидроксилирование, 22-гидроксилирование и отщепление боковой цепи холестерина. Таким образом, P450scc отвечает за первый ограничивающий скорость реакции этап в синтезе стероидов, необходимый для секреции прегненолона плацентой и минералокортикоидов, глюкокортикоидов и андрогенов надпочечниками и гонадами.

Хотя природная модель липоидной ВДКН вследствие дефицита P450scc существует на примере кролика, предполагали, что тяжелая потеря активности P450scc у человека несовместима с жизнью. Синтез прогестерона плацентой необходим для поддержания беременности (то есть лютеоплацентарного сдвига) после II триместра у высших приматов, но не у грызунов. Однако сообщили о полном отсутствии активности P450 вследствие гомозиготной мутации со сдвигом рамки считывания в CYP11A1 у новорожденного с кариотипом 46,XY, женским фенотипом и тяжелой рано дебютировавшей сольтеряющей надпочечниковой недостаточностью [255]. Описывают все больше мутаций P450scc, в первую очередь при женском фенотипе и кариотипе 46,XY с тяжелой сольтеряющей надпочечниковой недостаточностью (табл. 1.9) [256, 257]. Недавно у мальчиков с гипоспадией, у которых в позднем детстве развивалась надпочечниковая недостаточность, описаны дефекты P450scc с частичной потерей функции, а о более мягких изменениях CYP11A1 сообщают в отношении детей с первичной надпочечниковой недостаточностью без НФП [258–260]. Сейчас это состояние хорошо известно как причина комбинированной адреногенитальной недостаточности и изолированной надпочечниковой недостаточности. Может быть необходимым дальнейшее наблюдение за этими пациентами с надпочечниковой недостаточностью с целью мониторинга тестикулярной функции и фертильности.

Таблица 1.9. Клинические характеристики дефицита CYP11A1 у пациентов с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *CYP11A1*
Половые органы	Женские; иногда бисексуальные или гипоспадия
Производные вольфовых протоков	Гипоплазированы или нормальные
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы (или отсутствуют)
Биохимические и физиологические характеристики	От тяжелой надпочечниковой недостаточности в период младенчества с сольтеряющим компонентом до умеренной с манифестацией в детском возрасте, ассоциированная с преждевременным развитием
Гормональный профиль	Обычно недостаточность глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов

Примечание. CYP11A1 — цитохром P450, фермент, отщепляющий боковые цепи.

https://t.me/medicina_free

Для дифференциальной диагностики дефицита P450scc и StAR может потребоваться молекулярно-генетическое исследование, хотя считают, что у пациентов с дефицитом P450scc редко развивается значимая липоидная гиперплазия надпочечников [257].

Дефицит 3β-ГСД/Δ4,5-изомеразы типа 2. Дефицит 3β-ГСД — редкая причина ВДКН и один из стероидогенных дефицитов, нарушающих стероидогенез в надпочечниках и гонадах. Аутосомно-рецессивное поражение — следствие мутации в гене *HSD3B2*, кодирующем 3β-ГСД/Δ4,5-изомеразу типа 2, изофермент, который экспрессируется преимущественно в надпочечниках и гонадах. Этот фермент катализирует ключевой этап биосинтеза всех стероидных гормонов — конверсию Δ5-стероидов в Δ4-стероиды (см. рис. 1.10) [261]. Другой изофермент 3β-ГСД у человека, 3β-ГСД 1-го типа, экспрессируется в плаценте и периферических тканях, таких как кожа (преимущественно сальные железы), грудные железы и предстательная железа. Он не ассоциирован с ВДКН.

Классический дефицит 3β-ГСД 2-го типа подразделяется на сольтеряющие и не сольтеряющие формы (табл. 1.10). Тяжелые деструктивные изменения при 3β-ГСД 2-го типа приводят к развитию сольтеряющей надпочечниковой недостаточности вскоре после рождения. Наружные половые органы обычно аномального строения, с маленьким пенисом, тяжелой гипоспадией, частичным лабиоскротальным сращением, урогенитальным синусом и слепо заканчивающимся влагалищем. Примеры мутаций, тяжело нарушающих ферментативную активность, обычно протекают с потерей соли (рис. 1.24) [262–264]. Иногда эти мутации обнаруживают в компаундном гетерозиготном состоянии. В отличие от предыдущих, такие мутации, как Ala245Pro, сохраняют некоторую ферментативную активность (2–10%). Они обнаружены у мужчин с пеноскротальными формами гипоспадии без синдрома потери соли. Формы дефицита 3β-ГСД с поздним началом обычно манифестируют как преждевременное пубархе и идиопатический гирсутизм у девочек. Биохимическая диагностика классического дефицита 3β-ГСД основана на увеличении отношения содержания Δ5-стероидов к Δ4-стероидам, определяемого в плазме крови или моче. Наиболее специфичным анализом плазмы крови для диагностики служит определение количества 17-гидроксипрегненолона, который присутствует в концентрации, превышающей 100 нмоль/л, при измерении базально или после стимуляции АКТГ [265]. Однако этот стероид можно определить только в специализированных лабораториях. При дефиците 3β-ГСД 2-го типа могут также определяться концентрации Δ4-стероидов, таких как 17-гидроксипрогестерон и андростендион, что обусловлено периферической активностью 3β-ГСД

Таблица 1.10. Клинические характеристики дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа у людей с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *HSD3B2*
Половые органы	Бисексуальные; гипоспадия
Производные вольфовых протоков	Нормальные
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы
Биохимические и физиологические характеристики	Тяжелая надпочечниковая недостаточность в период младенчества; скудная вирилизация с гинекомастией в период полового созревания. Мягкая форма: без минералокортикоидной недостаточности, преждевременное адренархе → умеренная вирилизация
Гормональный профиль	Повышенные концентрации Δ^5 C21- и C19-стероидов (например, соотношение 17-гидроксипрегненолон/кортизол реагирует на кортикотропин, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭА подавляется дексаметазоном)

Примечание. *HSD3B2* — ген 3β-ГСД 2-го типа.

https://t.me/medicina_free

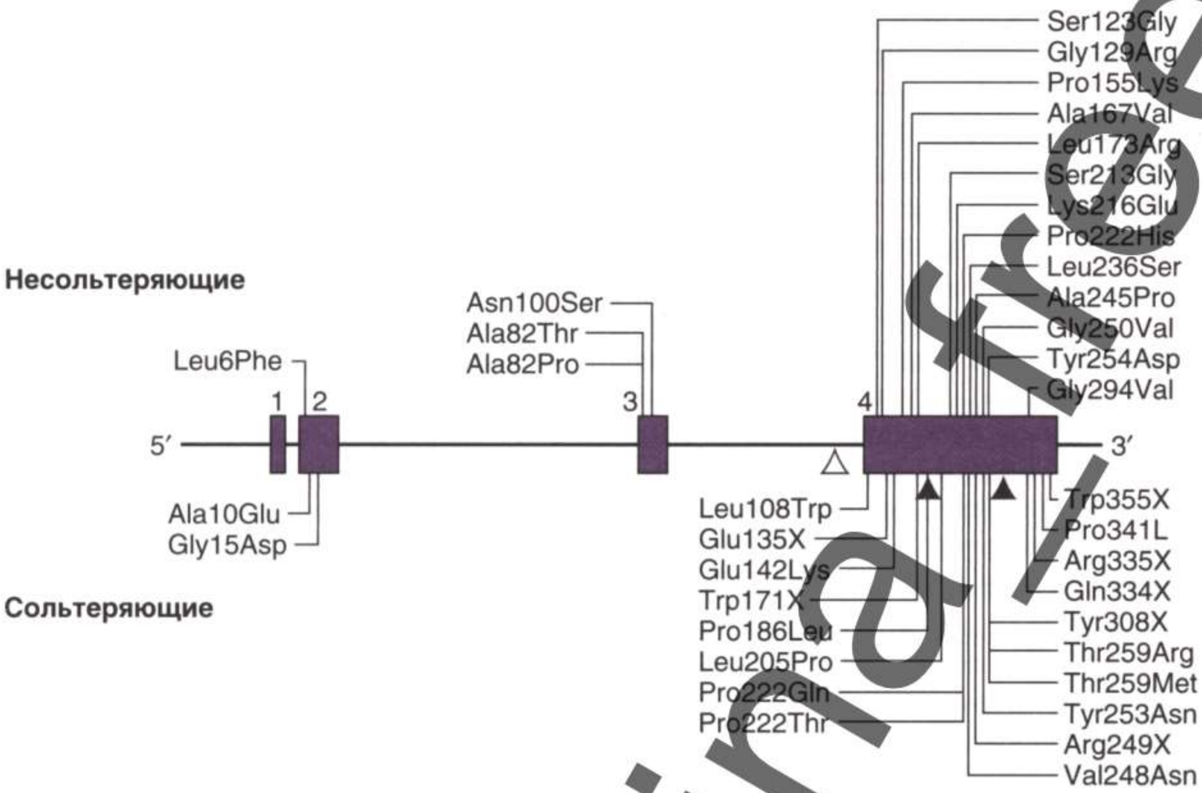


Рис. 1.24. Диаграмма гена 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа (*HSD3B2*) демонстрирует мутации, которые приводят к дефициту фермента. Изменения, ассоциированные с потерей соли, показаны снизу, а без потери соли — сверху. Пронумерованные *темные прямоугольники* изображают экзоны. Мутации поделены в соответствии с их отношением к сольтеряющим и несольтеряющим состояниям. Аббревиатуры из трех букв использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X обозначает нонсенс-(стоп)-мутации; показаны вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания (*темные треугольники*) и мутации сайта сплайсинга (*светлые треугольники*)

1-го типа. В программе неонатального скрининга повышение уровня 17-гидроксипрогестерона у ребенка с сольтеряющим синдромом и дефицитом 3β-ГСД 2-го типа может быть потенциально неправильно расценено как дефицит CYP21 [266, 267].

Дети с дефицитом 3β-ГСД 2-го типа нуждаются в глюкокортикоидной и иногда минералокортикоидной заместительной терапии. Недавнее исследование популяции аманитов, в которой выявляют мутацию c.35G>A с эффектом основателя, предполагает, что одним детям для подавления АКТГ достаточно стандартных доз, в то время как другим нужны большие дозы [267]. Недостаточное лечение может приводить к ускорению костного созревания и раннему половому созреванию из-за избытка половых стероидов в детстве, в то же время передозировка ассоциирована с ятрогенными осложнениями [267]. В период полового созревания у пораженных девочек и мальчиков может развиться гинекомастия. Предполагают, что это результат вызванной 3β-ГСД 1-го типа периферической конверсии Δ5-C19-стероидов в Δ4-C19-стероиды и ароматизации эстрогенов [268]. О нормальном половом созревании сообщают у мальчиков с нулевой мутацией в гене *HSD3B2*, но в период полового созревания нужен тщательный мониторинг для контроля синтеза достаточного количества андрогенов. Данные по фертильности до сих пор ограничены [268].

Дефицит 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы. P450c17 (CYP17) — микросомальный фермент с 17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью, экспрессирующийся в надпочечниках и гонадах, но не в плаценте и не в гранулезных клетках яичников [269, 270].

17α-Гидроксилаза P450c17 катализирует конверсию прегненолона (Δ5) в 17-гидроксипрегненолон и конверсию прогестерона (Δ4) в 17-гидроксипрогестерон

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

(см. рис. 1.10). 17,20-лиаза P450c17 может конвертировать 17-гидроксипрегненолон (Δ5) в ДГЭА и 17-гидроксипрогестерон (Δ4) в андростендион (см. рис. 1.10). P450c17 связывается с гладким эндоплазматическим ретикулумом, где он получает электроны от специфического флавопротеина, гидрогенизированного никотинамидадениндинуклеотидфосфат-(НАДФ)-оксидоредуктазы P450. Активность 17,20-лиазы P450c17 потенцируется в присутствии Δ5-субстрата, окислительно-восстановительной пары, такой как оксидоредуктаза P450 и цитохром b5, и при фосфорилировании серина. В отличие от грызунов, у человека активность Δ5-17,20-лиазы P450c17 в 50 раз более продуктивна по сравнению с активностью Δ4-17,20-лиазы. В связи с этим очень небольшое количество андростендиона образуется напрямую из 17-гидроксипрогестерона, а основным путем синтеза андрогенов служит путь через ДГЭА [153]. P450c17 также обладает 16α-гидроксилазной активностью.

Дефекты P450c17 могут приводить к двум различным формам ВДКН. Наиболее часто развивается комбинированная недостаточность 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы, но также есть сообщения о редких случаях изолированной недостаточности 17,20-лиазы (табл. 1.11 и 1.12) [271].

Таблица 1.11. Клинические характеристики комбинированной недостаточности CYP17 у пациентов с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *CYP17*
Половые органы	Женские, бисексуальные или гипоспадия
Производные вольфовых протоков	Отсутствуют или гипоплазированы
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы
Биохимические и физиологические характеристики	Отсутствуют или скудная вирилизация в период полового созревания, гинекомастия, артериальная гипертензия
Гормональный профиль	Снижение в плазме крови содержания Т, повышение ЛГ и ФСГ; повышение в плазме крови количества дезоксикортикостерона, кортикостерона и прогестерона; снижена активность ренина плазмы крови. Низкорениновая артериальная гипертензия с гипокалиемическим алкалозом

Примечание. CYP17 — 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза; Т — тестостерон.

Таблица 1.12. Клинические характеристики изолированной недостаточности 17,20-лиазы у пациентов с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *CYP17*, обычно поражены окислительно-восстановительные домены
Половые органы	Женские, бисексуальные или гипоспадия
Производные вольфовых протоков	Отсутствуют или гипоплазированы
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы
Физиологические характеристики	Отсутствует или скудная вирилизация в период полового созревания; гинекомастия
Гормональный профиль	Снижение в плазме крови содержания Т, ДГЭА, андростендиона и эстрадиола; аномальное повышение количества 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона; увеличение концентрации ЛГ и ФСГ; повышено соотношение C21-дезоксистероидов и C19-стероидов (ДГЭА, андростерона) после стимуляции ХГЧ

Примечание. CYP17 — 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза; Т — тестостерон.

https://t.me/medicina_free

Комбинированная недостаточность 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы — нечастая форма ВДКН, хотя отмечают рост количества сообщений о клинических случаях этой формы заболевания в различных странах [272]. В некоторых регионах сообщают о распространенности 1 случай на 50 000, но в целом частота несколько ниже. Классический фенотип полной комбинированной недостаточности 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы соответствует женскому фенотипу (46,XX или недостаточная андрогенизация при кариотипе 46,XY), при котором в период полового созревания отсутствуют вторичные половые признаки (гипергонадотропный гипогонадизм) и имеются низкорениновая артериальная гипертензия и гипокалиемический алкалоз (см. табл. 1.11).

Классический фенотип и лежащие в основе заболевания биохимические изменения могут быть обусловлены дефицитом ферментов (см. рис. 1.10) [271]. Дефект 17α-гидроксилирования в коре надпочечников и гонадах приводит к нарушению синтеза 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона, а следовательно, кортизола, андрогенов и эстрогенов. Сниженный синтез кортизола приводит к повышению секреции кортикотропина, в результате кора надпочечников избыточно секретирует 17-дезоксистероиды, в том числе минералокортикоиды — 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон и 18-гидроксикортикостерон. Избыточная секреция 11-дезоксикортикостерона вызывает артериальную гипертензию, гипокалиемический алкалоз и супрессию ренин-ангиотензиновой системы. Иногда сообщают о сниженных синтезе и секреции альдостерона. Кортикостерон — слабый глюкокортикоид. Его высокие концентрации в плазме крови при этом состоянии предотвращают развитие признаков и симптомов недостаточности кортизола (например, гипогликемии) и влияют на секрецию кортикотропина.

У пораженных представителей женского пола с кариотипом 46,XX нормальные внутренние и наружные половые органы, но в период полового созревания яичники не могут секретировать эстрогены, что приводит к отсутствию развития грудных желез и гипогонадизму при повышенном уровне ЛГ и ФСГ в плазме крови. Недостаток надпочечниковых и яичниковых андрогенов может привести к скудному лобковому и подмышечному оволосению или его отсутствию. У пораженных пациенток с кариотипом 46,XX в яичниках высокий процент атрезированных фолликулов, а некоторые яичники содержат повышенное количество увеличенных фолликулярных кист.

Пациенты, которым диагноз недостаточности 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы установлен в подростковом возрасте, обычно имеют женское строение наружных половых органов и слепо заканчивающееся влагалище (см. табл. 1.11). Тестикулы могут располагаться интраабдоминально, в паховых каналах или лабиоскротальных складках. Часто встречаются паховые грыжи, мюллеровы структуры отсутствуют, а производные вольфовых протоков гипоплазированы. Костный возраст часто отстает, и увеличение периода роста может приводить к высокому конечному росту. Лобковое и подмышечное оволосение отсутствует или скудное, а гипергонадотропный гипогонадизм становится причиной отсутствия вторичных половых признаков в подростковый период. Избыточная секреция 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона обычно приводит к развитию низкорениновой артериальной гипертензии и гипокалиемического алкалоза, как у девочек с кариотипом 46,XX и этим состоянием.

Тотальный дефицит 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы ассоциирован с различными мутациями в гене *CYP17*, которые приводят к полной потере функции, согласно результатам исследований ферментативной активности. Эти изменения включают ряд миссенс-мутаций, мутаций со сдвигом рамки считывания и нонсенс-мутаций (рис. 1.25). Дупликация 4 пар оснований в экзоне 8 — частая мутация, она распространена среди менонитов и представителей региона Фрисландии в Нидерландах, характеризуется эффектом основателя в Фрисландии. Другие географические кластеры включают мутации внутри рамки считывания аминокислотных остатков с 487-го по 489-й в Юго-Восточной Азии, а также Arg362Cys и Trp406Arg миссенс-мутации,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

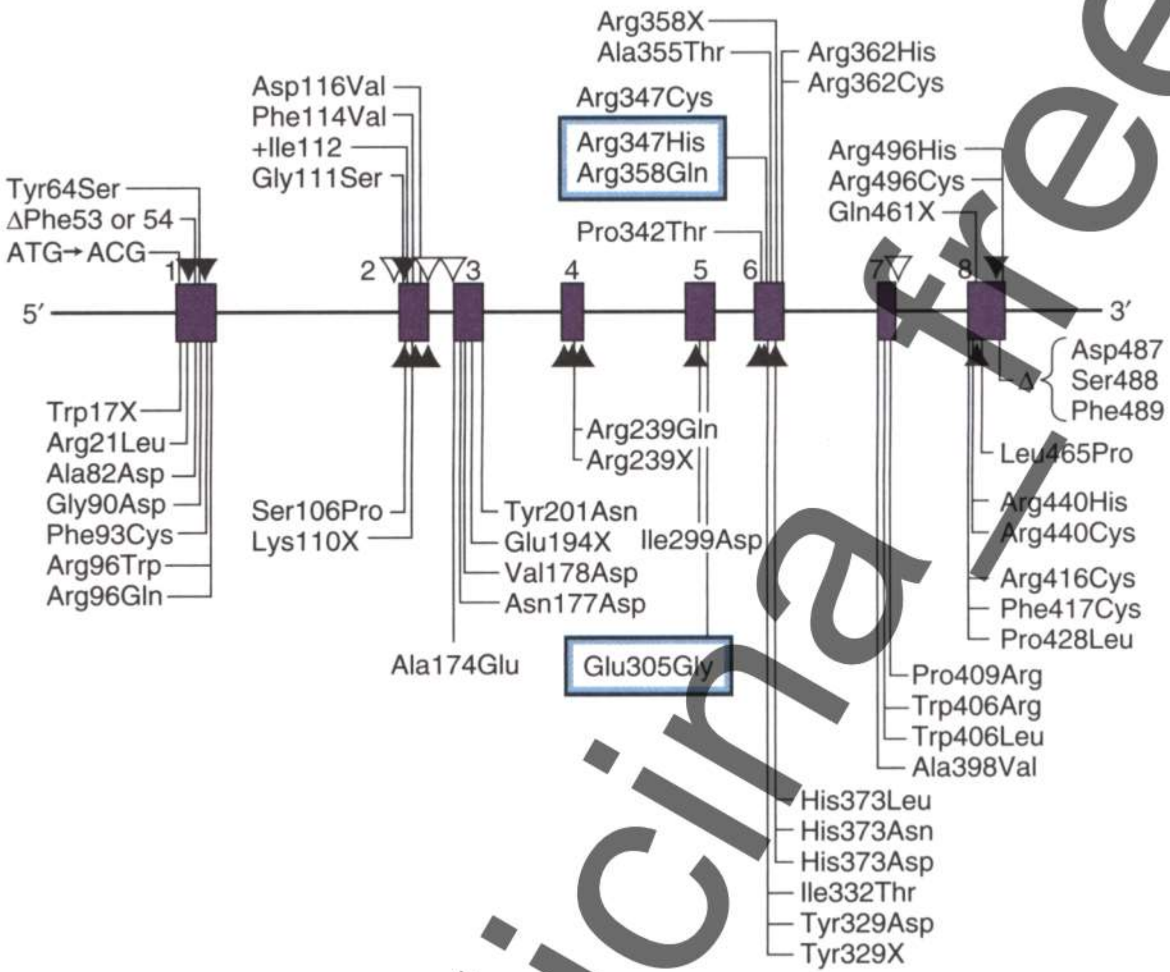


Рис. 1.25. Диаграмма отдельных мутаций гена *CYP17*, приводящих к недостаточности 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы. Пронумерованные *темные прямоугольники* изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X обозначает нонсенс-(стоп)-мутацию; показаны вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайта сплайсинга — показаны *темными* и *светлыми треугольниками* соответственно. Все эти мутации приводят к недостаточности 17α-гидроксилазы. Некоторые миссенс-мутаций, такие как в кодонах 305, 347 и 358 (*прямоугольники*), ассоциированы с изолированной недостаточностью 17,20-лиазы

обнаруженные у бразильцев португальского и испанского происхождения соответственно [272]. Однако в других популяциях обнаружено много различных изменений, поражающих фермент на всем протяжении [273].

Описаны парциальные формы комбинированной недостаточности 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы. Это состояние наиболее часто встречается у новорожденных с кариотипом 46,XY и бисексуальным строением наружных половых органов или тяжелой гипоспадией, чей стероидный профиль соответствует недостаточности P450c17. При парциальных формах комбинированной недостаточности 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы артериальная гипертензия может присутствовать или отсутствовать, а секреция альдостерона может быть нормальной или повышенной. Уровень кортикостерона, обычно превышающий нормальные значения в 50–100 раз, оказывает адекватное глюкокортикоидное влияние и предотвращает появление симптомов дефицита кортизола. Развитие вторичных мужских половых признаков в период полового созревания может оставаться незавершенным, а также часто возникает гинекомастия. Эти редкие состояния были ассоциированы с делецией фенилаланина в кодонах 53 и 54 и несколькими миссенс-мутациями [271, 274].

Об изолированной 17,20-лиазной активности сообщали в отношении немногих пациентов [271, 275, 276]. Для них при кариотипе 46,XY типичны бисексуальное стро-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ение наружных половых органов, нормальная секреция глюкокортикоидов и минералокортикоидов, выраженное снижение синтеза половых стероидов (см. табл. 1.12). Как показано, у первых двух пациентов были молекулярный дефект в P450c17, якорная гомозиготная точечная мутация в ферменте (Arg347His, Arg358Gln), которая специфично интерферировала с 17,20-лиазной активностью, изменяя распределение поверхностного заряда в сайте связывания окислительно-восстановительной пары [277]. В отношении других пациентов сообщают об аналогичных мутациях или точечной мутации (Glu305Gly), которая специфически нарушает конформацию сайта связывания субстрата [278].

Дефицит 17α-гидроксилазы следует подозревать во всех случаях НФП с кариотипом 46,XY, и он очень вероятен при обнаружении гипоренинемической артериальной гипертензии и гипокалиемического алкалоза с отсутствием развития вторичных половых признаков в период полового созревания. Концентрации кортикотропина, 11-дезоксикортикостерона, кортикостерона и прогестерона в плазме крови высокие, а 17α-гидроксипрогестерона, кортизола и стероидов гонад — низкие. Заместительная терапия физиологическими дозами глюкокортикоидов подавляет секрецию 11-дезоксикортикостерона и кортикостерона и нормализует уровень калия в сыворотке крови, артериальное давление, содержание альдостерона и ренина. Гипокалиемия может быть ассоциирована с угрожающей жизни сердечной аритмией, поэтому нужны тщательный мониторинг и лечение в острую фазу. Гонадэктомию обычно проводят пациентам с кариотипом 46,XY и женской половой идентификацией, как только установлен диагноз. В период полового созревания показана адекватная заместительная терапия половыми стероидами.

Дефицит цитохрома b5. О мутации сайта сплайсинга в окислительно-восстановительном партнере 17,20-лиазы, цитохроме b5, впервые сообщили в отношении ребенка с кариотипом 46,XY, бисексуальными половыми органами и метгемоглобинемией, хотя о результатах гормонального обследования данных нет [279]. Однако гомозиготные нонсенс- и миссенс-мутации в этом гене (*CYB5A*) не были описаны у детей с кариотипом 46,XY, тяжелой гипоспадией и биохимическим профилем, соответствующим 17,20-лиазной недостаточности, а также в семье с множеством пораженных членов с различными фенотипами половых органов [280, 281]. Содержание метгемоглобина превышало нормальный диапазон во всех случаях, но это не имело клинических проявлений.

Дефицит оксидоредуктазы P450. Оксидоредуктаза P450 — связанный с мембраной флавопротеин, играющий центральную роль в переносе электронов от НАДФ на ферменты цитохрома P450 (рис. 1.26) [282]. Оксидоредуктаза P450 очень важна для реакции 17,20-лиазы (P450c17), и она взаимодействует со всеми 57 микросомальными ферментами P450, включая P450c21 (21-гидроксилазу) и P450c19 (ароматазу), а также с многими другими ферментами, участвующими в метаболизме лекарственных препаратов в печени.

Потенциальная роль оксидоредуктазы P450 в стероидогенезе человека стала понятна после описания нескольких пациентов с проявлениями комбинированного дефицита CYP17 и CYP21 [283]. Бисексуальные половые органы и необычное сочетание дефектов стероидогенеза были описаны в подгруппе пациентов с синдромом Энтли–Бикслера, форме скелетной дисплазии, характеризующейся краниосиностозом, брахицефалией, гипоплазией средней зоны лица, проптозом, стенозом хоан, радиоульнарным или радиохумеральным синостозом, изогнутыми бедрами и арахнодактилией.

Первые рецессивно наследуемые мутации оксидоредуктазы P450 у человека были описаны в 2004 г., и значительное количество изменений было выявлено у пациентов с явными фенотипическими различиями (табл. 1.13) [154, 284, 285]. Наиболее тяжелая часть спектра фенотипов представлена синдромом Энтли–Бикслера с бисек-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

суальными половыми органами и очевидным сочетанием дефицита CYP17 и CYP21 без скелетных изменений. Более мягкие дефекты оксидоредуктазы P450 обнаружены также у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и у мужчин с легким гипогонадизмом. Различные степени активности оксидоредуктазы P450 ассоциированы с этим спектром фенотипов, а скелетные изменения могут быть минимальными. Выявлены две частые мутации: Arg-287Pro — наиболее распространенная мутация у пациентов европейского происхождения, в то время как мутация Arg457His типична

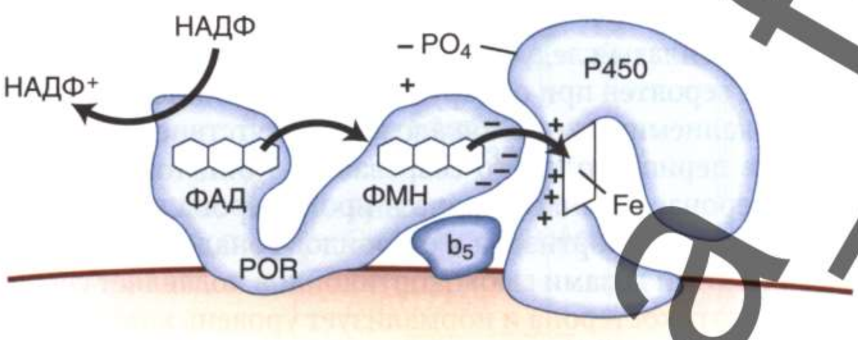


Рис. 1.26. Роль оксидоредуктазы P450 (POR) в переносе электронов на микросомальные ферменты (тип II) P450. Гидрогенизированный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ) взаимодействует с POR, связанным с эндоплазматическим ретикулумом, и переносит пару электронов на молекулу флавинадениндинуклеотида (ФАД). Это изменение заряда приводит к изменению конформации, что позволяет электронам перейти с ФАД на молекулу флавинмононуклеотида (ФМН). После дальнейшей перестройки ФМН-домен может взаимодействовать с сайтом связывания окислительно-восстановительного партнера фермента P450 (например, P450c17, P450c21, P450c19), позволяя электронам переходить на активную гемсодержащую группу ферментов, что приводит к катализу субстрата. Взаимодействие POR и ферментов P450 координируется отрицательно заряженными кислотными остатками на поверхности ФМН-домена POR и остатками положительно заряженных оснований в сайте связывания окислительно-восстановительного партнера фермента P450. В случае с человеческим P450c17 это взаимодействие обеспечивается аллостерической активностью цитохрома b5 и фосфорилированием серина в P450c17. [Из Miller W.L. Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer // Endocrinology. 2005. Vol. 146. P. 2544–2550, использовано с разрешения Endocrine Society, copyright 2005]

Таблица 1.13. Клинические характеристики дефицита оксидоредуктазы P450 у пациентов с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *POR*
Половые органы	Бисексуальные, гипоспадия или мужские
Производные вольфовых протоков	Отсутствуют или гипоплазированы
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы
Биохимические и физиологические характеристики	Различная андрогенизация при рождении; различная вирилизация в период полового созревания, особенно у девочек, дефицита глюкокортикоидов; нет тяжелого дефицита минералокортикоидов; в некоторых случаях признаки синдрома Энтли–Бикслера (краниосиностоз, костная дисплазия)
Гормональный профиль	Доказательства комбинированной недостаточности CYP17 и CYP21; нормальный или низкий уровень кортизола со слабым ответом на стимуляцию АКТГ; повышенный — 17-гидроксипрогестерон, низкий — тестостерон

Примечание. CYP — фермент цитохрома P450; POR — оксидоредуктаза P450.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

для Японии [285, 286]. В ассоциации с синдромом Энтли–Бикслера также сообщали об активирующих мутациях рецептора 2-го типа фактора роста фибробластов (FGFR2). У этих пациентов нет бисексуального строения половых органов и дефектов стероидогенеза.

У большинства пациентов с дефицитом оксидоредуктазы P450 нормальные показатели электролитов и минералокортикоидная функция (см. табл. 1.13). Возможна недостаточность кортизола или, при неадекватных базальных уровнях, снижен ответ на стимуляцию АКТГ [286]. Концентрация в сыворотке крови 17-гидроксипрогестерона обычно повышена, с варьирующим ответом на АКТГ-стимуляцию, а уровни половых стероидов имеют тенденцию к низким значениям, особенно после раннего неонатального периода. Дефицит оксидоредуктазы P450 может быть ассоциирован с бисексуальным строением половых органов у обоих полов (46,XY и 46,XX). У мужчин с кариотипом 46,XY может быть недостаточная андрогенизация в результате нарушения активности 17,20-лиазы клеток Лейдига в фетальный период стероидогенеза. Парциальная андрогенизация новорожденных с кариотипом 46,XX более распространена и может быть результатом нарушения активности ароматаз, так как оксидоредуктаза P450 служит донором электронов для этого фермента, и дефицит ароматаз приводит к пренатальной андрогенизации развивающегося плода с кариотипом 46,XX (см. «Дефицит ароматаз»). Альтернативный «закулисный» путь синтеза андрогенов был описан у ряда видов, таких как таммар валаби [154, 155]. В этой смоделированной системе 17-гидроксипрогестерон может быть конвертирован в ДГТ без использования андростендиона или тестостерона в качестве промежуточного продукта. Новые данные показывают, что он способен также функционировать и при развитии человека. Период полового созревания у детей с дефицитом оксидоредуктазы P450 может варьировать, задержка или нарушение полового развития особенно типичны для девочек. Об этом диагнозе следует думать в отношении любого ребенка со скелетными проявлениями или гипоспадией (46,XY)/клиторомегалией (46,XX), у которого отсутствует прогрессирование в период полового развития [287].

3α-Редуктаза типов 3 и 1: AKR1C2 и AKR1C4. Вариации AKR1C2 (семейство альдокеторедуктаз 1, член C2), иногда в комбинации с изменениями в AKR1C4, были описаны у нескольких членов семьи с различной степенью недостаточности андрогенизации при кариотипе 46,XY, которые первоначально были расценены как дефицит 17,20-лиазы [288]. Компаундные гетерозиготные варианты и перестановки в AKR1C2 были обнаружены у здорового ребенка из неродственного брака с НФП при кариотипе 46,XY. Эти варианты были унаследованы рецессивно, с ограничением по полу, поражали ферменты, которые имели отношение к альтернативному пути синтеза ДГТ (см. рис. 1.11) [155, 288]. Эти находки были приняты как доказательство того факта, что этот альтернативный путь также играет роль в фетальном синтезе андрогенов у человека. Данные исследования также подчеркивают, что биохимический дефицит 17,20-лиазы может иметь несколько молекулярно-генетических причин: CYP17A1, CYB5A, оксидоредуктаза P450 и AKR1C2 [276].

Дефицит 17β-ГСД 3-го типа. Реакция 17β-ГСД 3-го типа медиируется изоферментами, катализирующими редукцию андростендиона, ДГЭА и эстрона в тестостерон, Δ5-андростендиол и эстрадиол соответственно, так же как и обратную реакцию (см. рис. 1.10). Фермент 17β-ГСД 3-го типа использует НАДФ в качестве кофактора. Ген *HSD17B3* содержит 11 экзонов и локализован на хромосоме 9q22. Изофермент 3-го типа экспрессируется в первую очередь в тестикулах, где он способствует конверсии слабого андрогенного субстрата, андростендиона, в биологически более активный тестостерон (см. рис. 1.10). 17β-ГСД 3-го типа не играет роли в синтезе эстрогенов в яичниках. Семейство 17β-ГСД включает, по крайней мере, 14 изоферментов, имеющих физиологическое отношение к ряду тканей человека и нарушений, таких как рак груди, предстательной железы и эндометриоз.

https://t.me/medicina_free

О дефиците 17β-ГСД 3-го типа, также называемого 17-кетостероид редуктазой, как о причине НФП с кариотипом 46,XY, впервые сообщали Саез (Saez) и соавт. (рис. 1.27) [289]. Известны многие случаи, фенотип хорошо описан (табл. 1.14) [290, 291]. Большинство пораженных детей (46,XY) имеют типично женские наружные половые органы при рождении, хотя у нескольких новорожденных были клиторомегалия или бисексуальное строение наружных половых органов. Тестикулы обычно расположены в паховых каналах, присутствует слепо заканчивающееся влагалище. Вольфовы протоки часто стабилизированы, вследствие чего формируются придатки яичек, семенные протоки, семенные пузырьки и эякуляторные протоки, что, вероятно, отражает паракринные андрогенные эффекты высоких концентраций андростендиона [292, 293]. Пораженных новорожденных обычно регистрируют как девочек и в ряде случаев ошибочно относят к СПНА.

Значительная вирилизация при 17β-ГСД 3-го типа обычно происходит в период полового созревания в виде увеличения клитора, гирсутизма, огрубения голоса и развития мышц. Эти симптомы и признаки могут быть характеристиками при мани-

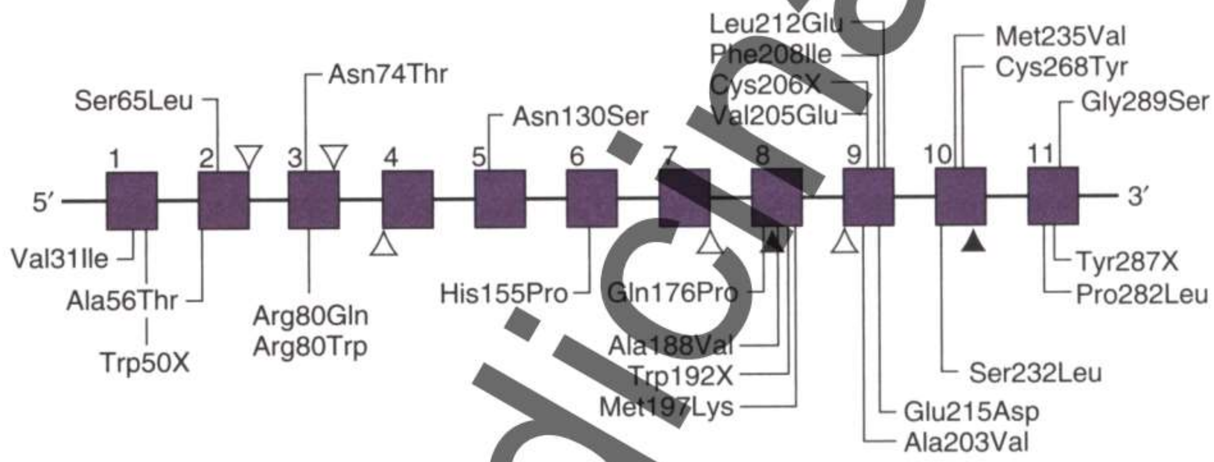


Рис. 1.27. Диаграмма гена 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа (*HSD17B3*) демонстрирует мутации, которые приводят к дефициту фермента. Пронумерованные *темные прямоугольники* изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X обозначает нонсенс-(стоп)-мутацию; показаны вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания (*темные треугольники*) и мутации сайта сплайсинга (*светлые треугольники*)

Таблица 1.14. Клинические характеристики дефицита 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 3-го типа у людей с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное, мутации в гене *HSD17B3*
Половые органы	Женские → бисексуальные; слепо заканчивающееся влагалище
Производные вольфовых протоков	Присутствуют
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы (обычно неопустившиеся)
Физиологические характеристики	Вирилизация в период полового созревания (увеличение фаллоса, огрубение голоса и появление оволосения на лице и теле), гинекомастия вариабельна
Гормональный профиль	Повышение содержания эстрона и андростендиона в плазме крови; снижение соотношения тестостерон/андростендион в плазме крови после теста со стимуляцией ХГЧ; повышенные уровни ФСГ и ЛГ в плазме крови

Примечание. *HSD17B3* – ген 17β-ГСД 3-го типа.

https://t.me/medicina_free

фестации заболевания, если оно не было диагностировано ранее [294]. Пубертатный подъем содержания тестостерона происходит преимущественно вследствие экстрагландулярной конверсии из андростендиона. Выдвинуто предположение, что этот процесс инициируется через индукцию генетическими факторами или факторами окружающей среды активности ферментов AKR1C, таких как изофермент 17β-ГСД 5-го типа, также известный как AKR1C3 [295]. В период полового созревания андростендионовый субстрат увеличен, и в некоторых случаях тестикулы обладают частичной активностью 17β-ГСД 3-го типа. В большой когорте пациентов родственной популяции в секторе Газа было описано, что фаллос достигал 4–8 см [296]. В этой популяции о мутациях в гене *HSD17B3* сообщали (Arg80Gln) в ассоциации с 15–20% снижением нормальной активности 17β-ГСД 3-го типа (см. рис. 1.27). Развитие гинекомастии в период полового созревания происходит из-за действия эстрогенов, синтезируемых вследствие конверсии андростендиона под действием ароматаз в экстрагландулярных тканях, и влияния изоферментов 17β-ГСД 1-го типа или 17β-ГСД 2-го типа.

Типичный биохимический профиль при дефиците 17β-ГСД 3-го типа — повышенный уровень андростендиона по отношению к тестостерону (см. табл. 1.14). При вычислении отношения содержания тестостерона к андростерону (после стимуляции ХГЧ в препубертатном периоде) у таких пациентов обычно обнаруживают уровни ниже 0,8, но находки могут варьировать [291, 297, 298]. Забор крови из тестикулярных вен во время гонадэктомии демонстрирует значительно повышенный градиент андростендиона по отношению к тестостерону, хотя этот тест рутинно не проводят. Может быть полезно раннее генетическое исследование, и у некоторых детей оно может позволить избежать ХГЧ-стимуляции [299, 300].

Спектр мутаций, о которых сообщали в отношении пациентов с дефицитом 17β-ГСД 3-го типа, представлен на рис. 1.27. Большинство — миссенс-мутации, а некоторые пациенты — компаунд-гетерозиготы. Исследования экспрессии мутантных ферментов в гетерологичных клетках обычно демонстрируют полное отсутствие активности при конверсии андростендиона в тестостерон по сравнению с нормальным ферментом. Женщины, гомозиготные или компаунд-гетерозиготные по мутациям *HSD17B3*, редко бывают бессимптомными и фертильными. Когда мать — гомозигота/компаунд-гетерозигота, а отец — гетерозиготный носитель, существует 50% шанс, что ребенок с кариотипом 46,XY будет поражен. Если оба родителя гетерозиготы, то существует 25% шанс иметь пораженного ребенка при кариотипе 46,XY.

У детей с 17β-ГСД 3-го типа выбор пола может быть сложным и требовать внимательного учета многих факторов, таких как степень андрогенизации, вероятность активности фермента и эффектов в период полового созревания, социальные и культурологические аспекты, роль семьи и ребенка в принятии решения. Когда диагноз устанавливают вскоре после рождения у ребенка с типично женскими половыми органами, некоторые младенцы проходят гонадэктомию и воспитываются как девочки. В некоторых областях, например секторе Газа, было предложено, чтобы таким пациентам при установке диагноза присваивали мужской пол и назначали лечение тестостероном на раннем сроке, хотя существует некоторая вариабельность исходов [301]. Альтернативный путь может заключаться в воспитании ребенка как девочки и откладывании каких-либо вмешательств до периода позднего детства или раннего подросткового периода, чтобы семья и ребенок имели больше времени для оценки возможностей и более четкого выбора пола ребенка. Если ребенок остается в женском поле, нужно тщательное наблюдение за началом полового созревания и синтезом андрогенов, и, если женский пол признан приемлемым, обычно проводят гонадэктомию.

Детям, у которых впервые выявлены признаки патологии из-за вирилизации в период полового созревания, в некоторых случаях можно поменять женский пол

https://t.me/medicina_free

на мужской. В одном исследовании сообщают о перемене пола в период полового созревания у 39–64% пациентов, воспитывавшихся как девочки, но число субъектов, на которых были основаны эти данные, было меньше, чем пациентов с дефицитом 5α-редуктазы, и, по нашему опыту, частота ниже [168, 169, 302]. Пациенты, выявленные в период полового созревания как андрогенизированные девушки, ощущающие свою принадлежность к женскому полу, обычно проходят гонадэктомию. Иногда андрогенизацию кратковременно блокировали с помощью антиандрогенов и подавления полового созревания, чтобы провести соответствующее консультирование и удостовериться, что ребенок участвует в принятии решений. Другие молодые люди могут чувствовать, что они хотят переменить пол на мужской, или неожиданно ощущать себя вне бинарной системы. Важны тщательная оценка и поддержка мультидисциплинарной команды и опытного психолога.

Длительное наблюдение также важно для заместительной гормональной терапии и поддержки. Одно недавнее исследование из единичного центра, специализирующегося на взрослых с НФП, обнаружило, что приблизительно 1/4 когорты женщин с частичной вирилизацией и НФП с кариотипом 46,XY имели мутации в гене *HSD17B3* [302]. Степень андрогенизации была меньше, чем обычно выявляют при дефиците 5α-редуктазы, и многие проходили «под грифом» СЧНА. Диагноз мог быть установлен только при проведении молекулярно-генетического исследования после гонадэктомии.

Дефицит стероидной 5α-редуктазы 2-го типа также характеризуется кариотипом 46,XY, нормально дифференцированными тестикулами и мужскими внутренними структурами, но с наружными половыми органами, которые могут быть при рождении более выраженно бисексуальными, чем при дефиците 17β-ГСД. В период полового созревания у пациентов, которых воспитывают в женском поле, с сохраненными гонадами, крайне выражена степень вирилизации. Классические характеристики этого ферментативного дефицита суммированы в табл. 1.15.

Таблица 1.15. Клинические характеристики дефицита 5α-редуктазы 2-го типа у пациентов с кариотипом 46,XY

Кариотип	46,XY
Наследование	Аутосомно-рецессивное; мутации в гене *SRD5A2*
Половые органы	Обычно бисексуальные с небольшим фаллосом с гипоспадией; слепо заканчивающееся влагалище
Производные вольфовых протоков	Нормальные
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Нормальные тестикулы
Физиологические характеристики	Уменьшенное оволосение на лице и теле, не формируется височное облысение, предстательная железа не пальпируется
Гормональный профиль	Снижение соотношения 5α/5β C21 и C19-стероидов в моче; повышение соотношения Т/ДГТ до и после стимуляции ХГЧ; умеренный подъем содержания ЛГ в плазме крови; снижение конверсии Т в ДГТ *in vitro*

Примечание. *SRD5A2* — ген стероид-5α-редуктазы типа 2; Т — тестостерон.

Описание генетического варианта SRD5A2 в Доминиканской Республике и Мексике и анализ биохимических и молекулярных черт подчеркивают важность ДГТ в формировании мужского фенотипа [303–305]. При рождении обычно присутствуют раздвоенная мошонка, урогенитальный синус, слепо заканчивающееся влагалище и клитороподобный фаллос с гипоспадией. Тестикулы нормально дифференцированы и расположены в паховых каналах или лабиоскротальных складках. Мюллеровы структуры отсутствуют. Вольфовы протоки стабильны настолько, что

https://t.me/medicina_free

придатки яичек, семявыносящие протоки и семенные пузырьки хорошо дифференцированы; эякуляторный канал обычно доходит до слепо заканчивающегося влагалища. Предстательная железа гипоплазирована. До 1/3 случаев может быть представлено изолированной гипоспадией [306].

У пациентов, зарегистрированных в мужском поле, в период полового созревания вирилизация происходит в различной степени. Голос грубеет, мышечная масса нарастает, фаллос увеличивается до 4–8 см, раздвоенная мошонка становится складчатой и пигментированной, а тестикулы увеличиваются и опускаются в лабиоскротальные складки. У пораженных мужчин после периода полового созревания нет акне, возрастного выпадения волос, увеличения предстательной железы, у них не развивается гинекомастия. Присутствует нормальное либидо с эрекциями пениса. Гистологическое исследование яичек демонстрирует гиперплазию клеток Лейдига и сниженный сперматогенез. Бесплодие обусловлено сочетанием невозможности трансформировать сперматогоний в сперматоцит, побочным эффектом крипторхизма и специфической ролью ДГТ в регуляции объема и вязкости спермы [307]. Несмотря на это, у некоторых членов доминиканской когорты была нормальная спермограмма. Один мужчина стал отцом после внутриматочной инсеминации, а два пораженных брата в шведской семье были фертильны после хирургического лечения гипоспадии в детском возрасте [308, 309]. Смена пола при дефиците 5α-редуктазы происходит часто, особенно в географических регионах, где встречаются серии случаев. В целом половая роль меняется в 56–63% случаев [168, 169]. Мужской пол в настоящее время выбирают все чаще, если диагноз установлен в младенчестве [310]. Альтернативный подход, аналогичный иногда используемому при дефиците 17β-ГСД, мог бы быть следующим: растить ребенка как девочку, не удаляя гонады до проведения информированного обсуждения перед периодом полового созревания. Женщины (46,XX), гомозиготные по дефициту 5α-редуктазы, проходят нормальное половое созревание, но с задержкой менархе, и имеют нормальную фертильность [311].

Для биохимического профиля дефицита 5α-редуктазы типично повышение соотношения тестостерона и ДГТ базально и после стимуляции ХГЧ в том случае, если исследования проведены до периода полового созревания (см. табл. 1.15). Для диагностики предложены различные соотношения, но ни одно из них нельзя считать определяющим. В когорте из 90 пациентов, обследованных на этот ферментативный дефект, соотношение, превышающее 10:1, обладало чувствительностью и специфичностью соответственно 78 и 72% [312]. После периода полового созревания сывороточные уровни ЛГ и ФСГ могут быть нормальными или повышенными. Наиболее точным биохимическим исследованием (при проведении после 3 мес жизни) служит анализ стероидного профиля мочи методом газовой хроматографии и масс-спектрометрии, позволяющий продемонстрировать снижение отношения 5α- к 5β-редуцированным C19- и C21-стероидам в моче [313, 314]. Диагноз также можно подтвердить биохимически после гонадэктомии, поскольку сохраняются эффекты, влияющие на соотношение 5α/5β-редуцированных C21-стероидов [315].

Ранняя диагностика дефицита 5α-редуктазы 2-го типа важна, так как влияет на выбор половой принадлежности. Естественное течение этого состояния имеет тенденцию к перемене пола на мужской в связи с вирилизаций в период полового созревания, поэтому в настоящее время чаще выбирают мужской пол, даже если наружные половые органы недостаточно выраженно маскулинизированы при рождении [316]. Дефицит фермента у новорожденных может маскироваться под СЧНА [317]. ДГТ, который можно назначить местно в виде крема, увеличивает длину полового члена и способствует закрытию гипоспадии [318].

Дефицит 5α-редуктазы 2-го типа передается аутосомно-рецессивным путем. Два микросомальных фермента 5α-редуктазы катализируют НАДФ-зависимую конверсию тестостерона в ДГТ. 5α-редуктаза 2-го типа — 254-аминокислотный

https://t.me/medicina_free

белок, кодируемый геном *SRD5A2* на хромосоме 2p23. Изофермент 2-го типа экспрессируется преимущественно в примордиальной ткани предстательной железы и наружных половых органах, но не экспрессируется в вольфовых протоках до их дифференцировки в мужские внутренние генитальные протоки [319]. Изофермент 1-го типа экспрессируется в коже, включая фибробласты кожи половых органов человека. Действие этого фермента может вносить вклад в вирилизацию, которая развивается у пациентов с дефицитом 5α-редуктазы в период полового созревания [320].

Дефицит 5α-редуктазы 2-го типа генетически гетерогенен, и более 60 мутаций описано в гене *SRD5A2* во всех пяти экзонах (рис. 1.28). Большинство из них — миссенс-мутации, а полные делеции гена обнаружены в популяции Новой Гвинеи. Большинство мутаций расположено в экзоне 4, преимущественно локализовано между кодонами 197 и 230, где эффектом становится полная инактивация мутантного фермента. Значительное число случаев — компаунд-гетерозиготные мутации, типично кровное родство. Гетерозиготные носители мужского пола не страдают. Использование скрининга тестостерона плазмы крови или профиля мочи у элитных женщин-спортсменок выявило ряд представителей с дефицитом этого фермента, который ранее не был диагностирован [321]. Результаты последующего клинического обследования выявили первичную аменорею, высокое мускулистое телосложение

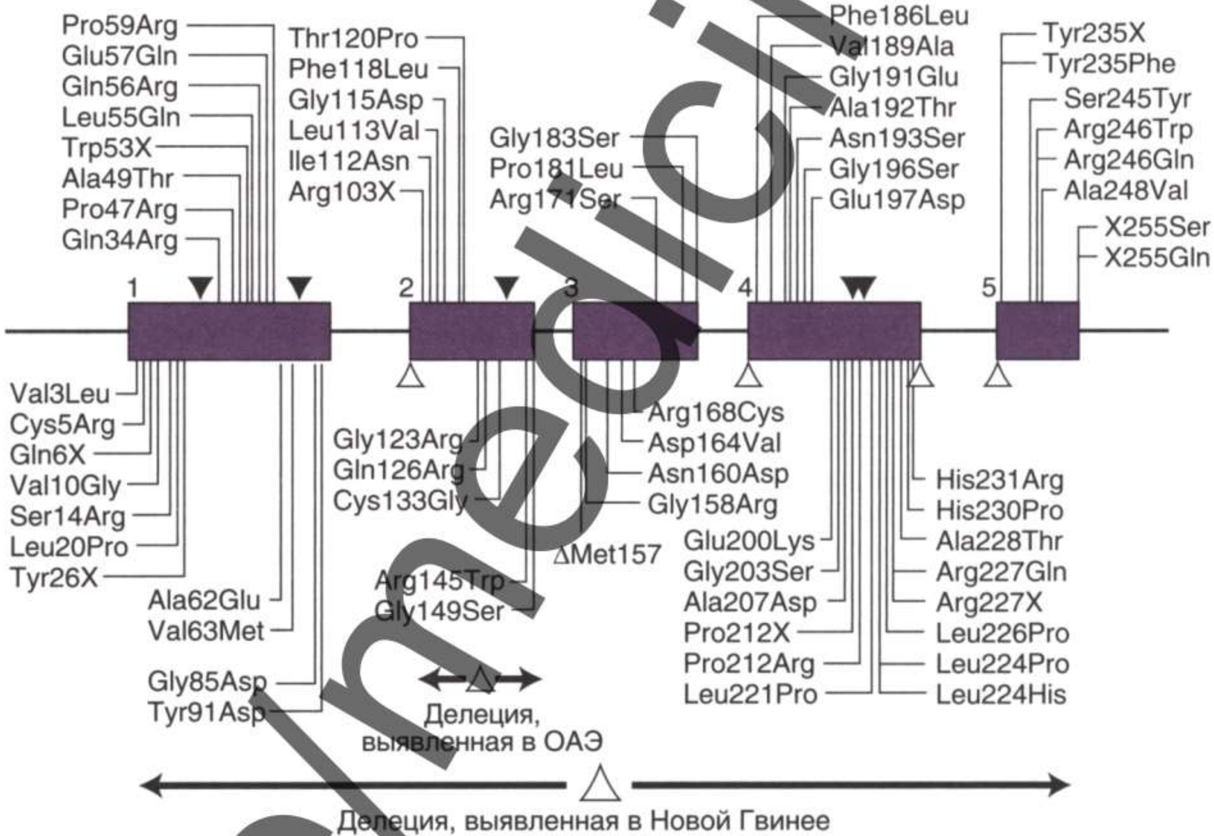


Рис. 1.28. Диаграмма гена 5α-редуктазы 2-го типа (*SRD5A2*) демонстрирует мутации, приводящие к дефициту 5α-редуктазы. Пронумерованные *темные прямоугольники* изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X показывает нонсенс-(стоп)-мутацию; вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайта сплайсинга показаны соответственно *темными* и *светлыми треугольниками*. Отображены большие делеции, обнаруженные у пациентов в Объединенных Арабских Эмиратах (ОАЭ) и Новой Гвинее. [Адаптировано из Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A. Disorders of sex differentiation / Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. et al. (eds). Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 2003. С дополнительными данными, предоставленными доктором Джулианой Императо-МакГинлей (Julianne Imperato-McGinley), Департамент медицины, Медицинский колледж Уэйлл, Университет Корнел, Итака, Нью-Йорк]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

и очевидную клиторомегалию со сращением половых губ. Уровень тестостерона плазмы крови был в пределах взрослого мужского диапазона. Очевидно, это дает значимые преимущества при соревновании с обычными женщинами-атлетами. Это привело к созданию в Международной ассоциации атлетических федераций (IAAF — от англ. International Association of Athletics Federations) группы медицинских экспертов для обследования женщин-атлетов с гиперандрогенией. Таким атлетам разрешено участвовать в соревнованиях на общих основаниях после выявления причины их гиперандрогении (например, дефицита 5α-редуктазы) и соответствующего лечения, способствующего снижению уровня тестостерона в плазме крови до <10 нмоль/л — нижней границы нормального мужского диапазона.

НАРУШЕНИЯ ДЕЙСТВИЯ АНДРОГЕНОВ

Синдром нечувствительности к андрогенам (СНА) — образец клинического нарушения в результате гормональной резистентности [322]. Дифференцировка плода по мужскому типу, развитие вторичных половых признаков в период полового созревания и последующее становление сперматогенеза — результат связывания андрогенов с единственным внутриклеточным андрогеновым рецептором (AR), экспрессирующимся повсюду в тканях-мишенях. AR — член суперсемейства ядерных рецепторов, лиганд-зависимых транскрипционных факторов, кодируется геном (*AR*, также известен как *NR3C4*) на X-хромосоме [322]. Он обладает структурной схожестью с другими ядерными рецепторами, включая высококонсервативный центральный ДНК-связывающий домен и С-концевой лиганд-связывающий домен (рис. 1.29). Кроме этого, AR уникально содержит удлиненный N-концевой домен, включающий полиморфные повторы полиглутамина и полиглицина. Эти остатки модулируют активность AR. ДНК-связывающий домен содержит цистеиновую последовательность, которая координирует атомы цинка при формировании двух цинковых пальцев. Первый из них содержит Р-бокс, который входит в большую бороздку ДНК для формирования специфических контактов пар оснований, идентичных для всех классических стероидных рецепторов. Второй цинковый палец, содержащий D-бокс, вовлечен в протеин-протеиновые взаимодействия и стабилизирует участок для димеризации рецептора. Это связывание требует преимущественного распознавания элементов андрогенового ответа, состоящих из инвертированного повтора ДНК-последовательностей, относящихся к 5'-AGAACA-3' [323].

Активация транскрипции включает функцию активации повтора 1 в N-концевом домене и функцию активации повтора 2 в лиганд-связывающем домене. Функция активации 1 лиганд-независима, а функция активации 2 лиганд-зависима и взаимодействует с p160 коактиваторами стероидных рецепторов, такими как NCOA1, NCOA2 и NCOA3 [324]. N-концевые и С-концевые (N-C) взаимодействия — относительно уникальное свойство AR. В присутствии первичных физиологических лигандов, тестостерона и ДГТ AR рекрутирует множество ферментативно различных эпигенетических корегуляторов, кооперирующихся при активации транскрипции андроген-регулируемых генов (см. рис. 1.29). N-концевые последовательности, включающие аминокислотные остатки с 23-го по 27-й (FQNLF) и остатки с 435-го по 439-й (WHTLF), участвуют в N-C-концевых взаимодействиях AR, чтобы стабилизировать AR и затормозить диссоциацию лиганда. Дальнейшая модуляция функции AR происходит посттрансляционно, благодаря таким процессам, как фосфорилирование и сумоилирование.

AR в несвязанном состоянии находится в цитоплазме в комплексе с белками температурного шока, такими как HSP70 и HSP90, и в комплексе с белками-кошаперонами, такими как FKBP4 (также называется FKBP52). Связывание лиганда с его рецептором инициирует диссоциацию этого комплекса, чтобы позволить AR проникнуть в ядро, где он связывается с ДНК как гомодимер. Действие AR в дальнейшем модулирует-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

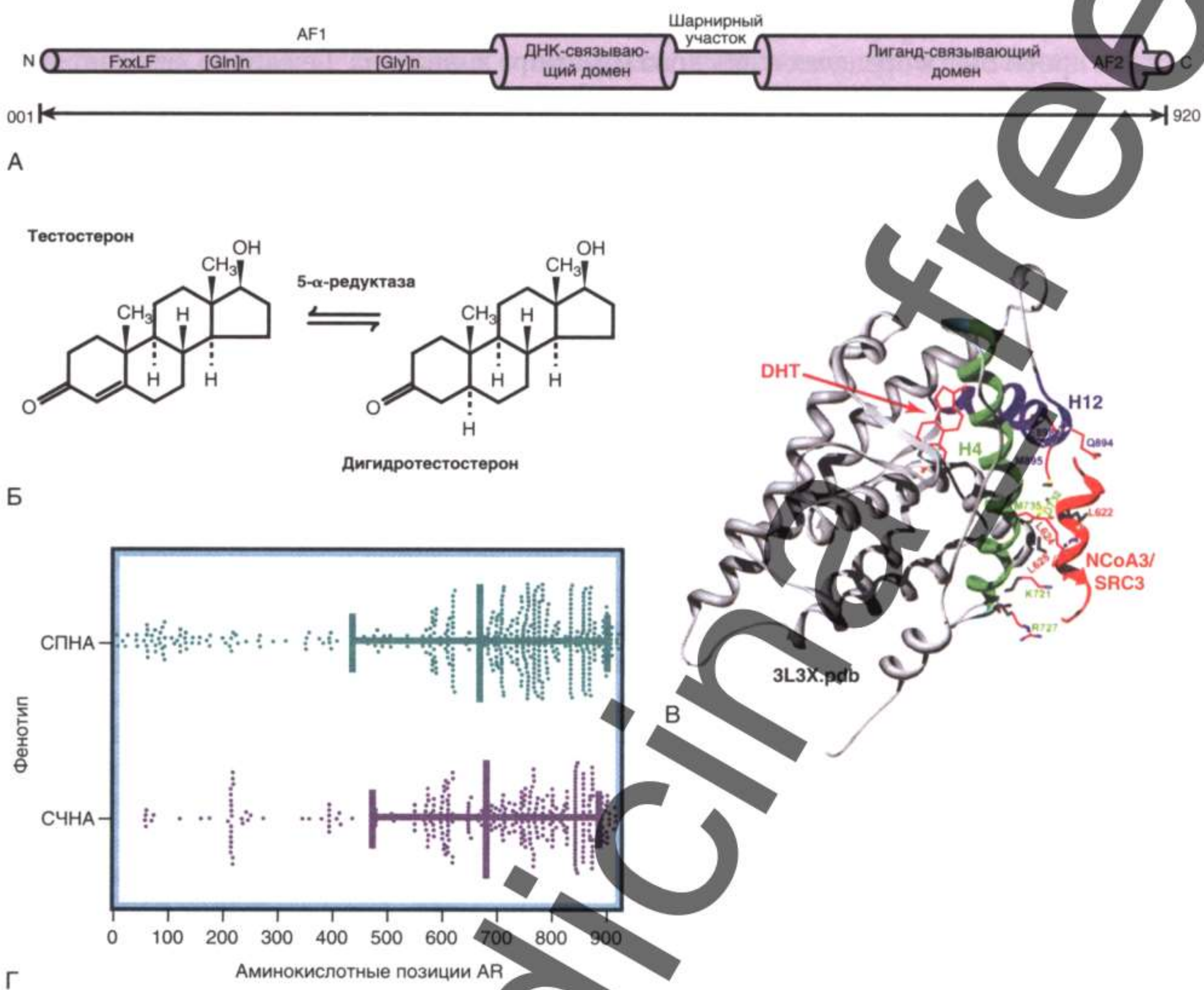


Рис. 1.29. А и Б — структура андрогенового рецептора (AR) в соответствии с общим строением ядерных рецепторов. AR уникально имеет удлиненный домен, расположенный на N-конце, который содержит FxxLF, полиглутамин и повторы полиглицина, влияющие на трансактивацию в ответ на тестостерон и его 5α-гидроксилированный метаболит — дигидротестостерон. В — показана пространственная структура лиганд-связывающего домена (LBD), связанного с дигидротестостероном, которая инициирует конформационные изменения, затрагивающие спираль 12 и позволяющие вовлечь в процесс коактиваторы, такие как NCoA3/SRC3. Г — показано распределение в гене мутаций, ассоциированных с СПНА и СЧНА (см. также рис. 1.30). СПНА — синдром полной нечувствительности к андрогенам; СЧНА — синдром частичной нечувствительности к андрогенам. [Из Mongan N.P., Tadokoro-Cuccaro R., Bunch T., Hughes I.A. Androgen insensitivity syndrome // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 29, N 4. P. 569–580. Использовано с разрешения Elsevier, Inc.]

ся взаимодействием с корегуляторными протеинами, которые функционируют как коактиваторы или корепрессоры [324]. Ключевая роль изменений в лиганд-связывающем домене, индуцированных агонистом, позволяет рекрутирование коактиватора благодаря повторам LXXLL [325]. AR демонстрирует селективное преимущество для корегуляторов ARA70, ARA55 и ARA54, содержащих повтор FXXLF, относящийся к упоминавшемуся ранее аминокислотному остатку в N-конце.

Кристаллическая структура лиганд-связывающего домена AR, связанного с натуральными и синтетическими андрогенами, показана на рис. 1.29, В. Петля 12 в присутствии лиганда проходит конформационные изменения, чтобы снова свернуться на вершине лигандного гидрофобного пакета, захватить лиганд, замедляя таким образом скорость диссоциации рецептора лиганда. Этот задерживающий эффект петли 12 дает возможность вовлечения коактиваторов.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Синдром полной нечувствительности к андрогенам (СПНА) – Х-связанное состояние, которое обычно проявляется у девочек-подростков, имеющих развитие грудных желез и ростовой скачок, но без менархе (табл. 1.16). Лобковое и подмышечное оволосение отсутствует или скудное, а матки нет – как результат нормального действия АМГ, хотя могут сохраняться рудименты производных мюллеровых протоков. Вольфовы структуры стабилизированы у многих пациентов, при проведении гонадэктомии видны хорошо развитые семявыносящие протоки и придатки яичек [293]. По разным оценкам, распространенность СПНА колеблется от 1 случая на 20 400 до 1 на 99 000 людей с кариотипом 46,XY [326]. Основную дифференциальную диагностику в этом возрасте проводят с полной дисгенезией гонад XY (синдромом Суайра), которая отличается плохим развитием грудных желез, высоким ростом, снижением соотношения верхнего сегмента тела к нижнему и другим гормональным профилем [327]. СПНА может проявляться в ранний период новорожденности в виде двусторонней припухлости половых губ или паховой области. Дефицит 17β-ГСД может манифестировать так же. Двусторонние паховые грыжи встречаются у девочек редко, из них 1–2% имеют СПНА [328]. Диагноз следует подозревать у девочек с этим типом грыжи, наличие Y-хромосомы выявляют методом флюоресцентной гибридизации *in situ* или кариотипированием. Если грыжевой мешок содержит гонады, необходимо провести биопсию вместе с цитогенетическими исследованиями [329]. Историю, когда у старшего сиблинга женского пола была проведена операция по поводу паховой грыжи в период новорожденности, а при тестировании был обнаружен кариотип XY, нельзя назвать необычной. В настоящее время, когда детерминирование пола плода провести так просто, несоответствие предполагаемого пола плода и фенотипа при рождении может быть проявлением СПНА.

Таблица 1.16. Клинические характеристики синдрома полной нечувствительности к андрогенам

Кариотип	46,XY
Наследование	Связанное с X-хромосомой, рецессивное; мутации в гене *AR*
Половые органы	Женские, со слепо заканчивающимся влагалищем
Производные вольфовых протоков	Часто присутствуют, в зависимости от типа мутации
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют или редуцированы
Гонады	Тестикулы
Физиологические характеристики	Подмышечное и лобковое оволосение скудное или отсутствует; грудные железы развиваются в период полового созревания; первичная аменорея
Гормональный и метаболический профиль	Повышенные уровни ЛГ и тестостерона; повышенное содержание эстрадиола (относительно мужского референсного диапазона); концентрация ФСГ часто нормальная или слегка повышена; резистентность к андрогенным и метаболическим эффектам тестостерона

Синдром частичной (парциальной) нечувствительности к андрогенам. Эта форма СНА характеризуется неполной маскулинизацией вследствие частичного биологического ответа на андрогены (табл. 1.17). Классический фенотип СЧНА включает пеноскротальную гипоспадию, микропенис и раздвоенную мошонку. Тестикулы могут быть неопущенными. Наиболее тяжелые формы СЧНА манифестируют с изолированной клитoромегалии. Более мягкий вариант спектра включает изолированную гипоспадию. СЧНА не проявляется изолированным микропенисом.

Перечень причин фенотипа, подобного СПНА, очень длинный. Альтернативные диагнозы включают частичную дисгенезию гонад, дефект биосинтеза андрогенов (например, ЛГ-рецептор, SF1, 17β-ГСД и 5α-редуктаза), мозаицизм 45,X/46,XY и овотестикулярные НФП.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 1.17. Клинические характеристики синдрома частичной нечувствительности к андрогенам

Кариотип	46,XY
Наследование	Связанное с Х-хромосомой, рецессивное; мутации в гене *AR*
Половые органы	Бисексуальные со слепо заканчивающимся влагалищем → изолированная гипоспадия → мужские с бесплодием (мягкие формы)
Производные вольфовых протоков	Часто нормальные
Производные мюллеровых протоков	Отсутствуют
Гонады	Тестикулы (обычно неопустившиеся)
Физиологические характеристики	От уменьшенного до нормального подмышечного и лобкового оволосения, роста бороды и волос на теле; гинекомастия типична в период полового созревания
Гормональный и метаболический профиль	Повышение концентраций ЛГ и тестостерона; повышенное содержание эстрадиола (для мужчин); уровень ФСГ может быть нормальным или слегка повышенным
	Парциальная резистентность к андрогенам и метаболическим эффектам тестостерона

Синдром минимальной или мягкой нечувствительности к андрогенам. Этот вариант СНА ассоциирован с нормальным мужским развитием, но наличием гинекомастии в период полового созревания и взрослом возрасте [330]. Рак грудных желез у мужчин встречается редко, но его риск повышен при синдроме минимальной или мягкой нечувствительности к андрогенам и при СПНА у тех пациентов, кто был воспитан в мужском поле. В противоположность этому, рак груди не был описан у женщин с СПНА. Синдром минимальной или мягкой нечувствительности к андрогенам также обнаружен при спинальной и бульбарной мышечной атрофии (синдром Кеннеди), состоянии, развивающемся вследствие увеличения региона повторов полиглутамина в N-конце [331].

Гормональные профили при СНА. Тестостерон в сыворотке крови в пределах или выше взрослого мужского диапазона, не согласующийся с повышением концентрации ЛГ, соответствующим гормональной резистентности. Содержание эстрадиола в сыворотке крови повышено вследствие активной ароматизации андрогенов [332]. Концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, диморфичны в зависимости от пола, и его уровень у пациентов с полной нечувствительностью к андрогенам аналогичен значениям у обычных женщин. Концентрация АМГ в сыворотке крови при СПНА типично повышена, а при дисгенезии гонад она низкая [333].

У младенцев мужского пола отмечают индуцированные ЛГ высокие концентрации тестостерона в течение первых месяцев жизни, в то время как такой подъем отсутствует при СПНА [334]. Уровень тестостерона поднимается после стимуляции ХГЧ. У младенцев с СЧНА, наоборот, наблюдают спонтанный неонатальный подъем содержания тестостерона.

Молекулярный патогенез СНА. Информация о мутациях, поражающих *AR*, записана в Международной базе данных мутаций в Университете МакГилла (International Mutation Database, McGill University) [335] (рис. 1.30). Более 400 мутаций в половых клетках относятся к СНА; в базе данных также записаны соматические мутации, ассоциированные с раком предстательной железы. Нет каких-либо горячих точек мутаций, но некоторые определенные места, такие как экзоны 5 и 7 в пределах лиганд-связывающего домена, поражены чаще. Приблизительно 20% мутаций локализовано в ДНК-связывающем домене. Наиболее распространенный функциональный дефект AR бывает результатом повреждения гидрофобного лиганд-связывающего участка, который необходим для репозиционирования спирали 12 с целью формирования поверхности взаимодействия с AF2-корегулятором.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

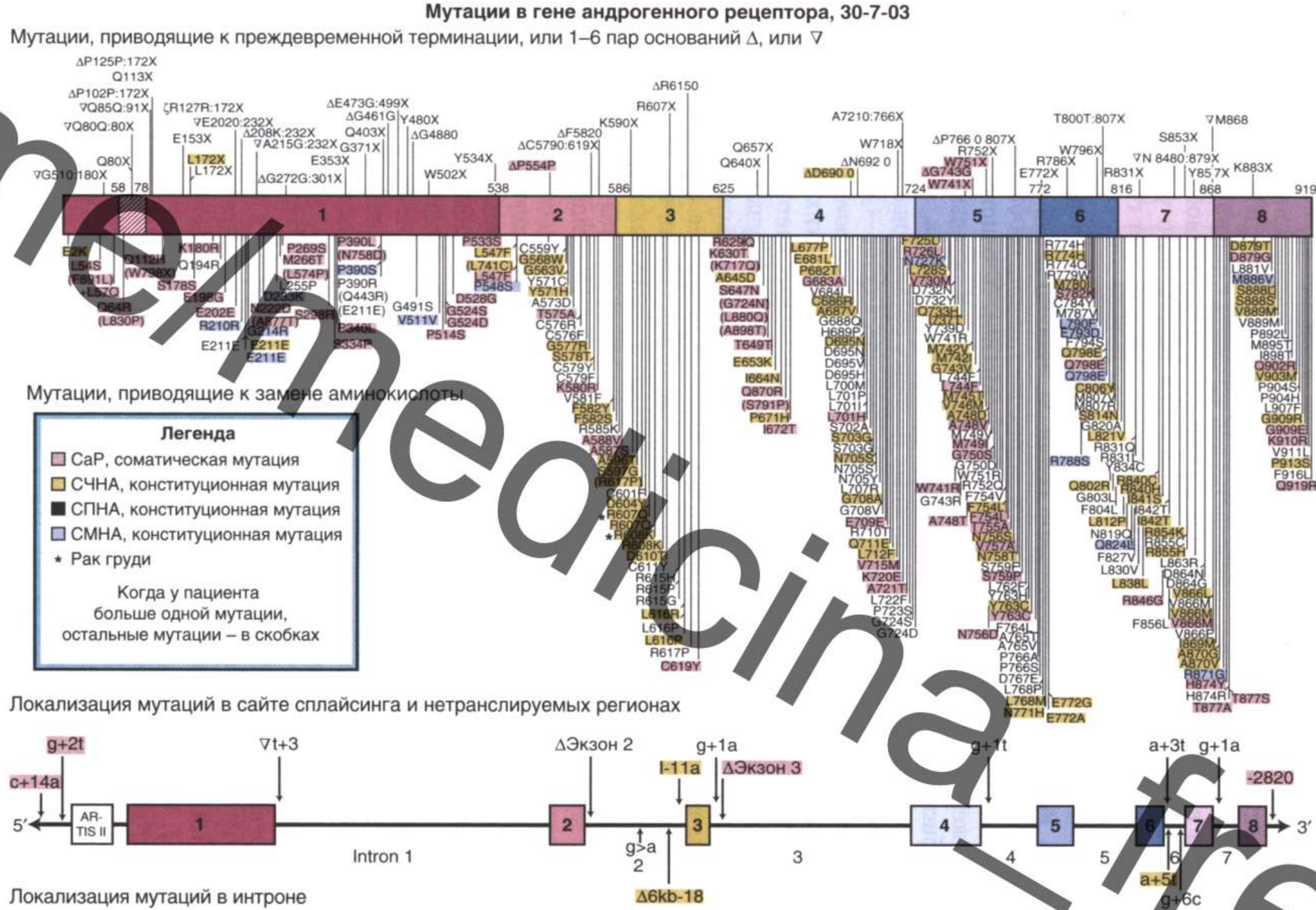


Рис. 1.30. Обзор мутаций гена андрогенового рецептора (AR), которые приводят к различным формам синдрома нечувствительности к андрогенам. СПНА — синдром полной нечувствительности к андрогенам; СМНА — синдром минимальной или мягкой нечувствительности к андрогенам; СЧНА — синдром частичной нечувствительности к андрогенам. [Из McGill Androgen Receptor Gene Mutation Database. Доступно http://www.androgendb.mcgill.ca.]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Фенотип людей с СНА может варьировать в соответствии с различными заменами в одном и том же кодоне. К примеру, фенилаланин в кодоне 754 в спирали 5 имеет боковую цепь, указывающую путь из лиганд-связывающего пакета. При замене на валин мутантный *AR* становится транскрипционно неактивным и приводит к развитию СПНА [336]. И наоборот, замена на серин и лейцин приводит к развитию фенотипа СЧНА, что обусловлено некоторой резидуальной транскрипционной активностью, как показано *in vitro*. Шарнирный регион, соединяющий ДНК-связывающий и лиганд-связывающий домены, определяется как фрагмент с 628 по 669. Этот регион стабилизирует взаимодействие рецептора с элементами селективного андрогенового ответа и сигналами ядерной локализации. Делеция шарнирного участка точечно-направленными мутагенами приводит к усилению транскрипции гена, что предполагает его роль в подавлении [337].

Возможна значительная гетерогенность в фенотипической экспрессии конкретных мутаций, иногда даже внутри одной семьи. О мутации в кодоне 703 экзона 4 лиганд-связывающего домена, меняющей серин на глицин, сообщают у четырех людей, перечисленных в базе данных МакГилл (McGill). У одного пациента был нормальный женский фенотип, соответствующий СПНА. У остальных троих пациентов было бисексуальное строение наружных половых органов, соответствующее СЧНА, но степень андрогенизации наружных половых органов значительно варьировала, из-за чего двое были воспитаны в мужском поле, а один — в женском [338]. Приблизительно 30% мутаций при СНА бывают мутациями *de novo*. Такие мутации появляются как единичное мутационное событие в родительских герминативных клетках (матери в случае СНА) или мозаицизм герминативных клеток в материнских гонадах. Когда мутация происходит на постзиготной стадии, случай считают соматическим мозаицизмом. Это дает возможность экспрессироваться AR мутантного и дикого типа в различных тканях-мишенях, включая наружные половые органы. Возможно, 1/3 мутаций *de novo* случается на постзиготной стадии, что дает возможность экспрессироваться AR мутантного и дикого типа в различных тканях-мишенях. Это может объяснить в некоторых случаях вариабельность фенотипа при СЧНА [339].

Выявление мутации AR, если она новая, особенно при фенотипе СЧНА, обычно требует доказательства патогенности. Промотор-люциферазная система, внесенная после транзиторной трансфекции в рецептор-негативную клеточную линию, такую как Cos-1, Hela, CV-1 или PC3 клеточная линия рака предстательной железы, обычно используется как трансактивационное исследование. Рис. 1.31 иллюстрирует применение этого метода для исследования трех различных аминокислотных замен в кодоне 582 в ДНК-связывающем домене [340]. Обнаруживается спектр фенотипов от СПНА до тяжелого и мягкого СЧНА в зависимости от природы замены. Более того, возможно потенциальное восстановление мутантного AR в диапазоне концентрации андрогенов. Это имеет особенное отношение к пациентам с СЧНА, воспитываемым в мужском поле, которым могут быть нужны большие дозы андрогенов для индукции полового созревания и стимуляции сперматогенеза. В дополнение к функциональным исследованиям *in vitro*, структурно-зависимое моделирование ядерного рецептора можно использовать для прогнозирования возможных последствий мутантного AR (см. рис. 1.31). N-концевой домен имеет беспорядочную гибкую структуру, которую еще предстоит проанализировать методом кристаллографии. Нонсенс-мутации длительное время выявляли в N-концевом домене, но усовершенствованные технологии секвенирования в настоящее время позволили обнаружить несколько миссенс-мутаций, в целом ассоциированных с более мягкими формами СНА. Возможно, структурная гибкость N-концевого домена позволяет AR переносить аминокислотные замены с небольшими функциональными последствиями. Анализ таких мутаций предоставляет возможность лучше определить структурно-функциональные отношения N-концевого домена [340]. Обнаружение новых мутаций более привычно в настоящее время, так как полное секвенирование гена *AR* провести проще [341].

https://t.me/medicina_free

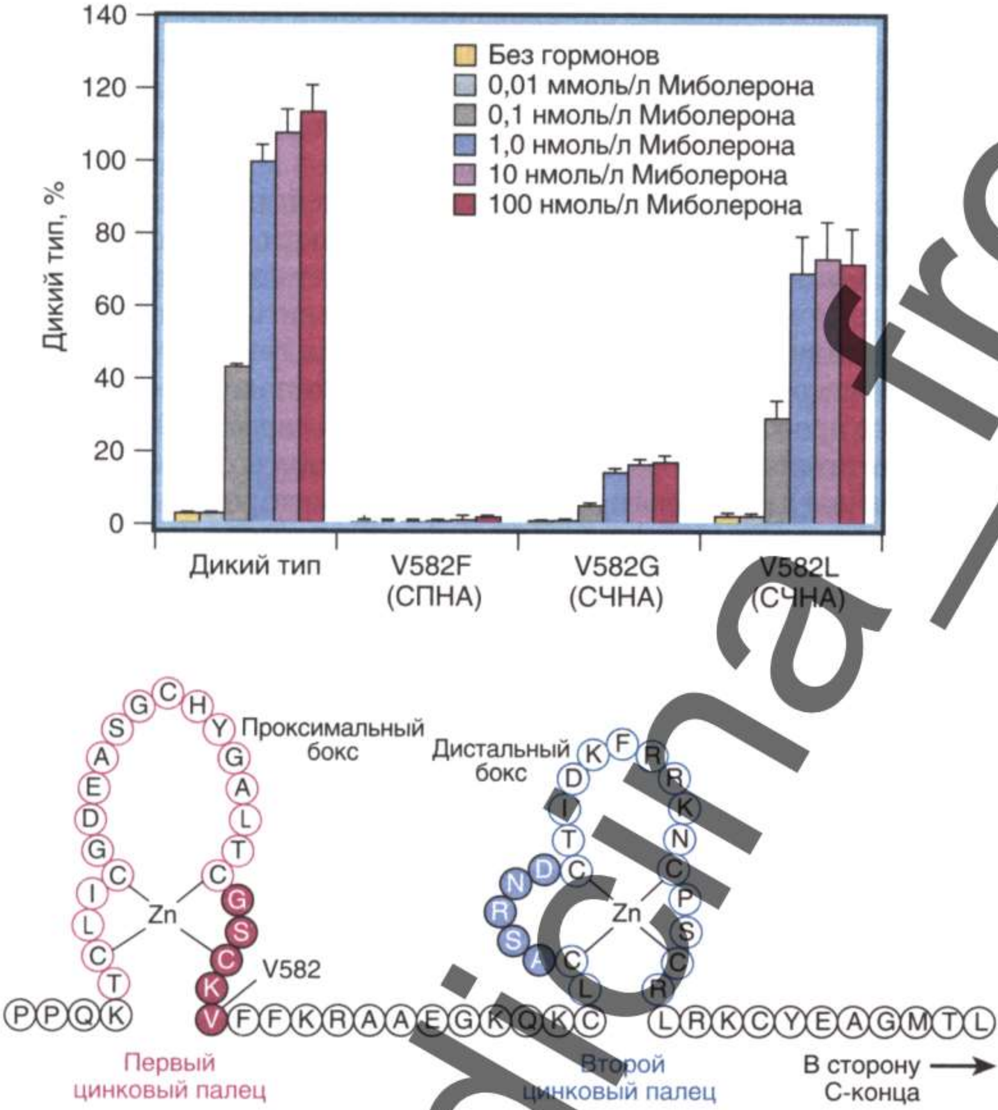


Рис. 1.31. Фенотипы различаются в соответствии с мутацией в кодоне 582 первого цинкового пальца ДНК-связывающего домена. Результаты замещения валина (V) фенилаланином (F), глицином (G) и лейцином (L) показаны в трансактивационном исследовании (*верхнее изображение*) с синтетическим андрогеном, миболероном. Фрагмент цепочки аминокислот, составляющих ДНК-связывающий домен, показан на нижнем изображении. СПНА — синдром полной нечувствительности к андрогенам; СЧНА — синдром частичной нечувствительности к андрогенам. [Из Hughes I.A., Davies J.D., Bunch T.I. et al. Androgen insensitivity syndrome // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 1419–1428. Использовано с разрешения Elsevier, Inc.]

СНА без мутации в андрогеновом рецепторе (AR). Мутации в гене *AR* обнаруживают приблизительно у 95% пациентов, когда клинический и биохимический фенотип соответствует СПНА [342]. Множественная лигаза-зависимая амплификация — важный дополнительный тест для выявления делеций экзонов, которые иногда обнаруживают при СНА.

Частота выявления мутаций при СЧНА составляет менее 25%, даже когда причины аналогичных фенотипов были исключены [338]. Существуют доказательства того, что AR может взаимодействовать с 200 уникальными белками-корегуляторами, но в отличие от рака предстательной железы никаких мутаций не было выявлено при анализе этих белков при карциноме *in situ* [343]. Таким образом, абсолютное большинство случаев с фенотипом, соответствующим СЧНА, не имеет мутаций в кодирующих участках гена *AR*. Фенотип половых органов, согласно валидированной оценке маскулинизации наружных половых органов, идентичен фенотипу новорожденных с СЧНА с доказанной мутацией [344, 345]. Однако существуют очевидные доказательства

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ограничения фетального роста, ассоциированного с этой группой, так как масса тела при рождении значительно ниже, чем у новорожденных с СЧНА, имеющих мутации в гене *AR* [346]. Было выдвинуто предположение, что эта форма НФП с кариотипом 46,XY и ограничением роста плода — определенная категория, которая все еще остается неизученной.

Лечение СНА. При СПНА выбор пола однозначно женский. Паховые грыжи следует оперировать при появлении в период новорожденности. Существует возможность провести гонадэктомию на этой ранней стадии, хотя нет единой практики по ранней или поздней гонадэктомии, и многие люди захотят оставить свои гонады, чтобы была возможность спонтанного полового созревания. Если гонадэктомию проводят до периода полового созревания, гормональная индукция полового созревания аналогична тому, как это проводят у девочек с СТ, начиная с возраста 10–11 лет. При отсутствии матки заместительную гормональную терапию можно проводить свободными эстрогенами в течение длительного времени. Некоторые взрослые с СПНА сообщают об улучшении самочувствия на фоне добавления заместительной терапии андрогенами. Механизм этого андрогенного эффекта неясен. Простое объяснение — эффект эстрогенов вследствие ароматизации тестостерона. Однако сообщают, что эстрогены обладают негеномными эффектами через активацию протеинкиназы А и протеинкиназы С и MAP-киназный путь [347]. Одно небольшое двойное слепое исследование лечения тестостероном (тестостерона ундеканоатом℗) гонадэктомированных женщин с СПНА продемонстрировало отсутствие явных эффектов на психосексуальное функционирование и оценку настроения [348]. У женщин с СПНА минеральная плотность костной ткани (МПКТ) снижена, что подтверждает прямое действие андрогенов на костную минерализацию [349]. Эффект аналогичен вне зависимости от того, проведена гонадэктомия до или после периода полового созревания.

При НФП с кариотипом 46,XY, включая СНА, существует повышенный риск опухолей герминативных клеток гонад. Большинство опухолей расценивают как опухоли герминативных клеток типа II, они включают семиному, дисгерминому и различные виды нонсеминомы/нонгерминомы [350]. Эти опухоли происходят из эмбриональных стволовых клеток, которые не созревают в пределах аномального микроокружения, характеризующегося резистентностью к андрогенам в случае СНА. Существует предшественник на месте неопластического изменения, называемый раком *in situ*, также относящийся к *неклассифицированной интратубулярной неоплазии герминативных клеток*. Клетки карциномы *in situ* происходят из ПГК (гоноцитов) и экспрессируют иммуногистохимические маркеры, такие как плацентоподобная щелочная фосфатаза (PLAP), KIT (рецептор фактора стволовых клеток KITLG), POU5F1 (белок, кодируемый транскрипционным фактором OCT3/4) и NANOG. Иммуногистохимическое выявление POU5F1 служит наиболее чувствительным и специфичным маркером карциномы *in situ*. Риск развития опухоли герминативных клеток до периода полового созревания при СПНА низкий, приблизительно от 0,8 до 2,0% [351]. В связи с этим предпочитают откладывать гонадэктомию до взрослого возраста, чтобы дать возможность произойти спонтанному половому созреванию. Риск малигнизации увеличивается с возрастом, хотя точная оценка невозможна. Некоторые взрослые с СПНА решают оставить гонады. Практически всегда рак *in situ* в конечном счете прогрессирует до рака герминативных клеток. Иногда после перемещения гонад в паховую область проводят мониторинг опухолевых маркеров, что требует биопсии гонад [352]. Неинвазивный мониторинг может потенциально стать доступным с развитием техники определения эмбриональных малых некодирующих молекул рибонуклеиновой кислоты (микроРНК) в сыворотке крови [353]. Другие частые находки в гонадах при СПНА включают аденомы клеток Сертоли и эпидидимальные кисты [354].

Хирургическое вмешательство при СПНА в целом сводится к гонадэктомии. Самостоятельное расширение влагалища при его гипоплазии служит методом выбора

https://t.me/medicina_free

[355, 356]. Этот метод эффективен для удлинения влагалища у большинства женщин с СПНА, но его следует начинать незадолго до того, как девушка будет планировать сексуальные отношения, и при наличии четкого понимания и мотивации. Наличие специализированной медицинской сестры или гинеколога с опытом в дилатации влагалища важно для оказания помощи и поддержки пациентки, кроме этого, появилось несколько полезных печатных материалов. В ситуациях, когда самостоятельное расширение неприемлемо или невозможно, можно предложить альтернативный метод вагинопластики. Лучшим методом служит лапароскопическая процедура Векчиетти (Vecchietti) [355].

Раннее лечение СЧНА фокусируется на выборе половой принадлежности и разработке соответствующего плана и сроков хирургического лечения. В последние десятилетия отмечена нарастающая тенденция по выбору мужского пола [357]. Могут требоваться некоторые хирургические процедуры для коррекции гипоспадии и орхидопексии. Обычно нужна заместительная терапия андрогенами, как для индукции полового созревания, так и для усиления вирилизации после полового созревания. Пероральные или парентеральные андрогены могут требоваться в больших дозах, что отражает степень резистентности к андрогенам. Также используют топический гель ДГТ. Гинекомастия — постоянная черта СЧНА у мальчиков-подростков. Она может отвечать на ингибиторы ароматаз или антиэстрогены, но часто показана хирургическая редуцирующая маммопластика. Риск опухоли тестикулярных герминативных клеток у пациентов с СЧНА, если гонада находится не в мошонке, составляет 15% или выше [358]. При местоположении в мошонке состояние яичек следует мониторировать методом регулярной самостоятельной оценки и периодическим проведением УЗИ. Есть предложения после периода полового созревания проводить двустороннюю биопсию яичек для исключения/подтверждения наличия рака *in situ* [359]. С точки зрения прогрессирования малигнизации в большинстве случаев предлагают гонадэктомию, хотя альтернативой может быть облучение или местное лечение.

Если для младенца с СЧНА выбран женский пол, то, чтобы избежать вирилизации, гонадэктомию следует провести до периода полового созревания с последующей пластикой половых органов. Для индуцирования полового созревания и гормональной заместительной терапии в дальнейшем показаны эстрогены. При синдроме минимальной или мягкой нечувствительности к андрогенам выбирают мужской пол. Клинические проявления выражены в подростковом возрасте в виде гинекомастии или во взрослом возрасте в виде мужского бесплодия. Необходима редукционная маммопластика по поводу гинекомастии.

ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ, НАРУШАЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 46,XY

Синдром персистирующих мюллеровых протоков. АМГ — гликопротеиновый гомодимер, секретируемый клетками Сертоли развивающихся тестикул, начиная приблизительно с 7 нед после момента оплодотворения. Он действует через рецептор АМГ 2-го типа (AMHR2) между 8 и 12 нед с момента оплодотворения с целью регресса мюллеровых протоков (см. «Развитие репродуктивной системы») [144].

АМГ кодируется геном длиной 2,75 кб, содержащим 5 экзонов на хромосоме 19p13.3. AMHR2 — серин/треонинкиназа с единственным трансмембранным доменом, который кодируется 11-экзонным геном на 12q13. Экзоны с 1-го по 3-й кодируют сигнальную последовательность и экстрацеллюлярный домен AMHR2, экзон 4 кодирует трансмембранный домен, а экзоны с 5-го по 11-й кодируют внутриклеточный серин/треонин-домен.

СПМП, также известный как *hernia uteri inguinale*, — состояние, при котором особи мужского пола с кариотипом 46,XY имеют хорошо развитые яички, нормальные мужские протоки и внешние половые органы, а также производные мюллеровых протоков. Диагноз обычно не устанавливают, пока при проведении оперативного лечения

https://t.me/medicina_free

паховой грыжи, орхидопексии или абдоминальном хирургическом вмешательстве не бывает случайно обнаружена фаллопиева труба или матка. Существуют две анатомические формы. При более распространенной форме грыжа содержит частично опустившуюся или мошоночно расположенную тестикулу, трубу на той же стороне и матку. В некоторых ситуациях контралатеральная тестикула и маточная труба также присутствуют в грыжевом мешке, наличие поперечной тестикулярной эктопии предполагает СПМП. При второй форме матка, трубы и тестикулы расположены в тазу.

Приблизительно половина всех генетически доказанных случаев СПМП развивается вследствие дефекта АМГ, а половина вызвана мутациями в его рецепторе (рис. 1.32) [360, 361]. Мутации гена *AMH* наиболее часто обнаруживают в странах

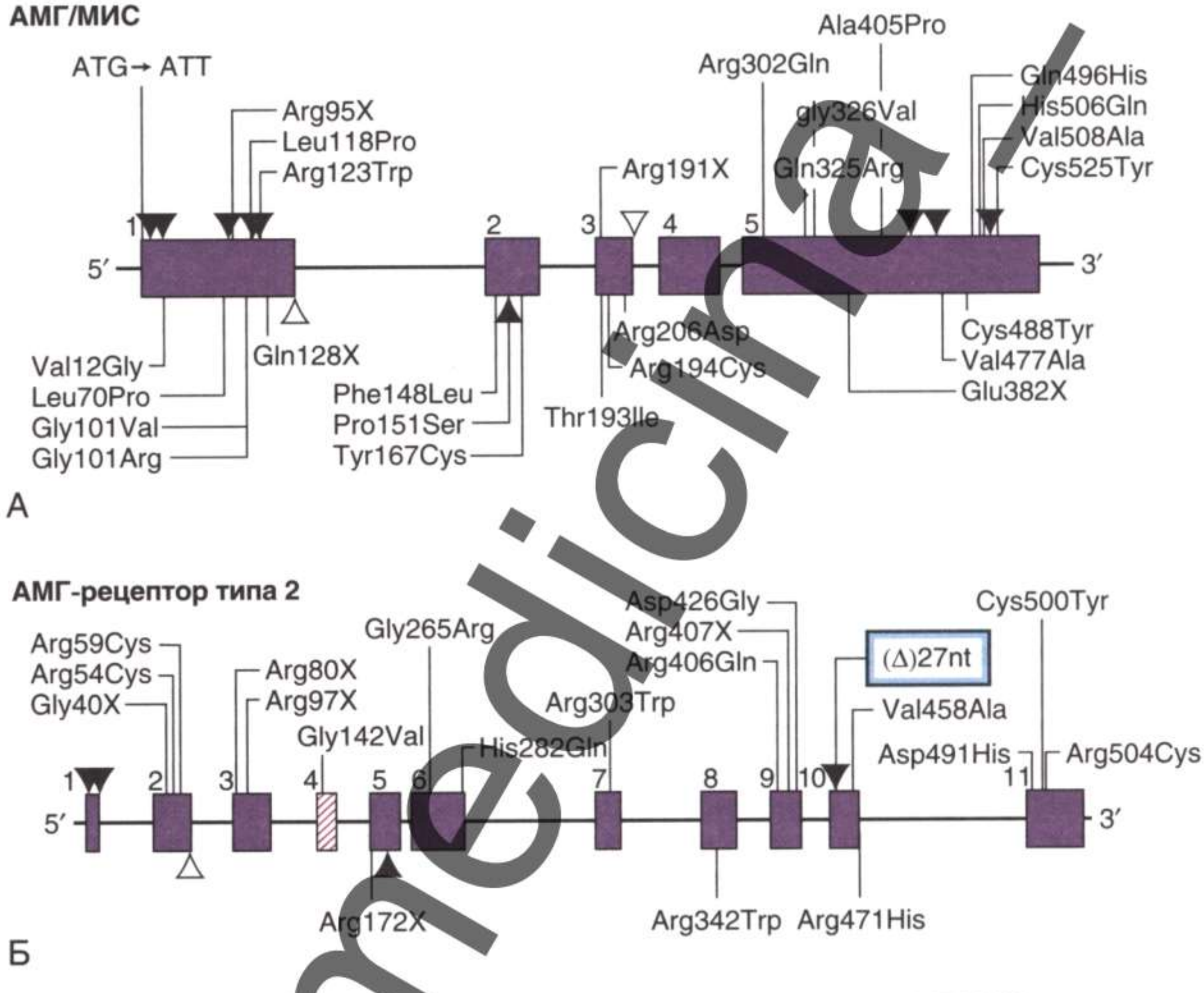


Рис. 1.32. А — диаграмма с мутациями в гене антимюллерова гормона (АМГ/МИС), приводящими к персистенции мюллеровых структур. Пронумерованные темные прямоугольники изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X показывает нонсенс-(стоп)-мутацию; вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайта сплайсинга показаны соответственно *темными* и *светлыми треугольниками*. Б — диаграмма с отдельными мутациями гена рецептора АМГ 2-го типа (*AMHR2*). Пронумерованные темные прямоугольники изображают экзоны. Экзоны с 1-го по 3-й кодируют экстрацеллюлярный домен рецептора. Экзон 4 (*заштрихован*) кодирует трансмембранный домен, а экзоны с 5-го до 11-го кодируют цитоплазматические домены. Различные виды мутаций изображены аналогично рис. А. Δ27nt (*белый квадрат*) — делеция 27-нуклеотидной последовательности, наиболее распространенная мутация *AMHR2*, приводящая к персистенции мюллеровых структур. [А — перерисован из Imbeaud S., Carré Eusebe D., Rey R. et al. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families // Hum. Mol. Genet. 1994. Vol. 3. P. 125–131. Использовано с разрешения Oxford University Press. Б — перерисован из Imbeaud S., Belville C., Messike-Zeitoun L. et al. A 27 base-pair deletion of the antimüllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome // Hum. Mol. Genet. 1996. Vol. 5. P. 1269–1277. Использовано с разрешения Oxford University Press]

https://t.me/medicina_free

Средиземноморского региона, Северной Африки и Ближнего Востока [362], и большинство семейных мутаций гомозиготны. В противоположность этому, мутации в гене, кодирующем рецептор АМГ, чаще обнаруживаются во Франции и Северной Европе. Нередко это компаундные гетерозиготные мутации, иногда вовлекающие делеции 27 пар оснований в экзоне 10 [363, 364]. Определение уровня АМГ в сыворотке крови может предоставить полезные сведения для определения направления генетического исследования. Пациенты с СПМП вследствие мутации гена *AMH* обычно имеют низкие или неопределяемые уровни АМГ в сыворотке крови, в то же время у пациентов с мутациями в гене *AMHR2* концентрации АМГ нормальные или повышенные.

Основная цель лечения СПМП — сохранить фертильность мужчины, что может быть сложно из-за анатомических находок. Описана высокая распространенность дегенерации тестикул, что, возможно, является результатом перекрута тестикулы. Типичны анатомические аномалии придатка яичка и семявыносящих протоков. Бесплодие может развиться в результате поздней орхидопексии или из-за механических проблем вследствие ущемления семявыносящих протоков мюллеровыми производными. Предпринимали попытки ранней орхидопексии, проксимальной сальпингэктомии (оставляя придаток яичка прикрепленным к фимбриям фаллопиевой трубы), отделения семявыносящих протоков от латеральных стенок матки и тотальной гистерэктомии, но эти структуры можно оставить на месте при риске повреждения половых органов или их кровоснабжения. У мужчин с высоко расположенными в тазу тестикулами орхидопексия редко бывает удачной, и у многих из них развивается дефицит андрогенов.

Гипоспадия — неполное сращение пенильной уретры, обусловленное нарушением развития губчатого тела и вентральной части крайней плоти [365]. Нормальная эмбриологическая коррекция искривления полового члена также нарушена. Это нередкая врожденная аномалия с приблизительной распространенностью 3–4 случая на 1000 живорожденных. Хотя высказано предположение, что частота гипоспадий растет, это не подтверждено современными исследованиями [366]. Причина в большинстве случаев неизвестна, но предполагают, что играет роль взаимодействие генетических факторов и факторов окружающей среды [367–369]. Мутации в генах-кандидатах, таких как *MAMLD1* и *AR*, обнаруживают в меньшинстве случаев [370]. При гипоспадии существуют семейные случаи, с частотой 7% поражен кто-либо из членов семьи [371]. При семейной гипоспадии методом генетического картирования было выделено четыре хромосомных региона, которые включают гены, ответственные за метаболизм стероидов [372].

Гипоспадия ассоциирована с увеличением возраста матери, повторными родами, приемом матерью диэтилстильбэстрола во время беременности, нарушением репродуктивной функции отца, материнской вегетарианской диетой, курением матери, вспомогательными репродуктивными технологиями, влиянием пестицидов на отца и задержкой развития плода [373]. Ассоциация с низкой массой тела при рождении очень устойчива во всех исследованиях идиопатической гипоспадии [374].

Лечение в основном хирургическое. Выходное отверстие уретры переносят на головку, а пенис выпрямляют благодаря коррекции каждой хорды, чтобы обеспечить нормальный, направленный вперед ток мочи, а также возможность удовлетворительных сексуальных отношений. Описано огромное количество техник. Оперативная реконструкция может потребовать несколько этапов, обычно начиная с возраста 6–12 мес. Тяжесть гипоспадии может быть неочевидной до ослабления хорды. Осложнения включают формирование фистулы, стеноз выходного отверстия уретры, стриктуры уретры и остаточной хорды. Исследования по изучению последствий во взрослом возрасте выявили меньшую удовлетворенность косметическим внешним видом по сравнению с группой контроля, меньшую длину пениса, больше дисфункций

https://t.me/medicina_free

при мочеиспускании и меньшую скорость струи мочи [375]. Эти особенности более очевидны при тяжелых формах гипоспадии.

Анорхизм и крипторхизм. Термин «синдром исчезающих яичек» был предложен для описания фенотипа новорожденного мужского пола с двусторонним анорхизмом и в остальном нормально сформированными мужскими половыми органами. Фенотип подразумевает наличие на ранних сроках гестации нормально функционирующих яичек, способных индуцировать регрессию мюллеровых протоков, стабилизировать развитие вольфовых протоков и дифференцировку наружных половых органов по мужскому типу. Двусторонний анорхизм с нормально дифференцированным, но маленьким фаллосом (микропенисом) является вариантом синдрома и может представлять одну из форм тестикулярной дисгенезии. Причина классического анорхизма неизвестна, но выдвинуты предположения о внутриутробном прекращении кровоснабжения тестикул из-за перекрута или окклюзии сосуда. При хирургической ревизии и гистологических исследованиях обычно обнаруживают комочки фиброзной ткани, лишенные какой-либо тестикулярной ткани, присоединенные к слепо заканчивающимся семявыносящим протокам.

Диагностика основана на сочетании биохимических анализов, визуализирующих методов исследования и хирургического обследования. Неопределяемый уровень АМГ служит надежным маркером при наблюдении за пациентами с непальпируемыми гонадами. Этот показатель совместно с повышенным содержанием гонадотропинов (в частности, ФСГ) и отсутствием ответа тестостерона на стимуляцию ХГЧ с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии яичек [376]. Такие находки ставят вопрос о необходимости хирургической ревизии при двустороннем анорхизме. Для индукции полового созревания приблизительно в 11–12 лет необходимо назначение заместительной терапии андрогенами. Протезы яичек устанавливают, если и когда молодой человек этого пожелает.

Неопущение тестикулы при рождении (то есть крипторхизм) — наиболее распространенная врожденная патология у мальчиков, поражающая от 2 до 9% доношенных новорожденных [157, 377]. Эпидемиологические данные в популяциях, изучавшихся в Великобритании, свидетельствуют о росте распространенности до 6% [378]. Длительные наблюдательные исследования демонстрируют ожидаемое спонтанное опущение тестикулы в ранний период новорожденности и неожиданную ретенцию тестикулы в позднем детстве. В настоящее время известно, что мальчиков с приобретенным крипторхизмом столько же, сколько с врожденным [379]. Существует четкая ассоциация между низкой массой тела при рождении, нарушениями гипофизарно-гонадной оси и рядом синдромов, но в большинстве случаев причина неопущения неизвестна. Мутации в гене *INSL3* и гене рецептора *RXFP2*, факторов, участвующих в трансабдоминальной фазе опущения тестикулы, обнаружены у нескольких мальчиков с крипторхизмом [380]. Уровень INSL3, но не тестостерона, в пуповинной крови при идиопатическом крипторхизме снижен, в частности у новорожденных, чьи тестикулы опускаются к 3-месячному возрасту [381].

Лечение при врожденном и приобретенном крипторхизме различается. Согласно рекомендациям Американской урологической ассоциации, орхидопексию рекомендуют проводить в возрасте старше 6 мес, но не позднее 12–18 мес [382]. Гормональное лечение гонадотропинами или аналогами ГнРГ больше не рекомендовано. Также в рекомендациях предлагают проводить орхидопексию при приобретенном крипторхизме в течение года после манифестации. Альтернативный подход — подождать до полового созревания, так как в 50% случаев в этот период тестикулы спонтанно опускаются [383]. Существуют веские доказательства того, что относительный риск развития опухоли герминативных клеток во взрослом возрасте, ассоциированный с крипторхизмом, уменьшается более чем на полови-

https://t.me/medicina_free

ну, если орхидопексия проведена до периода полового созревания [384]. Ранняя орхидопексия также обладает преимуществами в отношении развития тестикулы и сперматогенеза, хотя доказательства того, что это сказывается на повышении фертильности, отсутствуют [385].

Эндокринные дизрапторы. Предполагаемый рост патологии мужского репродуктивного тракта (рак яичек, патология сперматогенеза, крипторхизм и гипоспадия) привел к формированию концепции, что синдром дисгенезии тестикул фетального происхождения может быть спровоцирован факторами образа жизни и подверженностью химическим эндокринным дизрапторам, воздействующим во время фетального и перинатального периодов [386, 387]. Агентство США по защите окружающей среды определило химические эндокринные дизрапторы как экзогенные агенты, которые влияют на синтез, секрецию, транспорт, метаболизм, функцию связывания и элиминации натуральных гормонов, переносимых кровью, присутствующих в теле и ответственных за гомеостаз, репродукцию и процессы развития [388]. Такое широкое определение и вездесущесть в окружающей среде тысяч составляющих, которые могут обладать эффектом эндокринных дизрапторов, ставит огромное количество вопросов для научных исследований, чтобы доказать, что нежелательное влияние на здоровье человека существует, и если это действительно так, разработать меры по предотвращению такого влияния. Типы веществ обычно включают детергенты, пестициды и косметические средства с предполагаемым механизмом действия, включающим эстрогенные и антиандрогенные эффекты.

Использование классических токсикологических методов на животных не противоречит исследованиям на людях, но применение фенотипического маркера, длительно использовавшегося токсикологами, занимающимися тестированием химических эндокринных дизрапторов на животных, в настоящее время валидировано для эпидемиологических исследований на людях [389]. Аногенитальное расстояние значительно снижено при изолированной гипоспадии и крипторхизме по сравнению с нормой (рис. 1.33) [390]. Как пример применения этого маркера в эпидемиологических исследованиях репродуктивного развития, пренатальная подверженность фтолатам, широко использовавшимся в качестве пластификаторов во многих продуктах, была ассоциирована со снижением аногенитального расстояния у мальчиков при рождении [391, 392]. Еще один аспект, который следует учитывать, — изучение профессионального облучения, которое доказывает повышенный риск гипоспадий и крипторхизма у потомков родителей, работающих с пестицидами, промышленными химикатами, косметическими средствами и несколькими другими потенциально токсичными веществами [393, 394].

Уместность использования этих эпидемиологических исследований для индивидуальной оценки ребенка с НФП вызывает сомнение. В настоящее время нет консенсуса по низкодозовым влияниям на здоровье комбинаций миллиардов химикатов, которым подвержен человек в течение жизни, а также по вопросу, какой токсикологический метод оптимален для оценки подверженности [395, 396]. Группа экспертов выявила неоспоримые доказательства того, что подверженность фтолатам вызывает бесплодие у мужчин, и оценила финансовое бремя, которое ложится на плечи Евросоюза в связи с последствиями потребности во вспомогательных репродуктивных технологиях [397]. Аналогичный анализ можно применить для оценки дополнительных случаев крипторхизма, требующих орхидопексии. Принятие предупреждающего принципа, заключающегося в сведении к минимуму подверженности химикатам, насколько это возможно, представляет собой разумный подход при столь явной неуверенности в побочном влиянии эндокринных дизрапторов на здоровье человека.

https://t.me/medicina_free

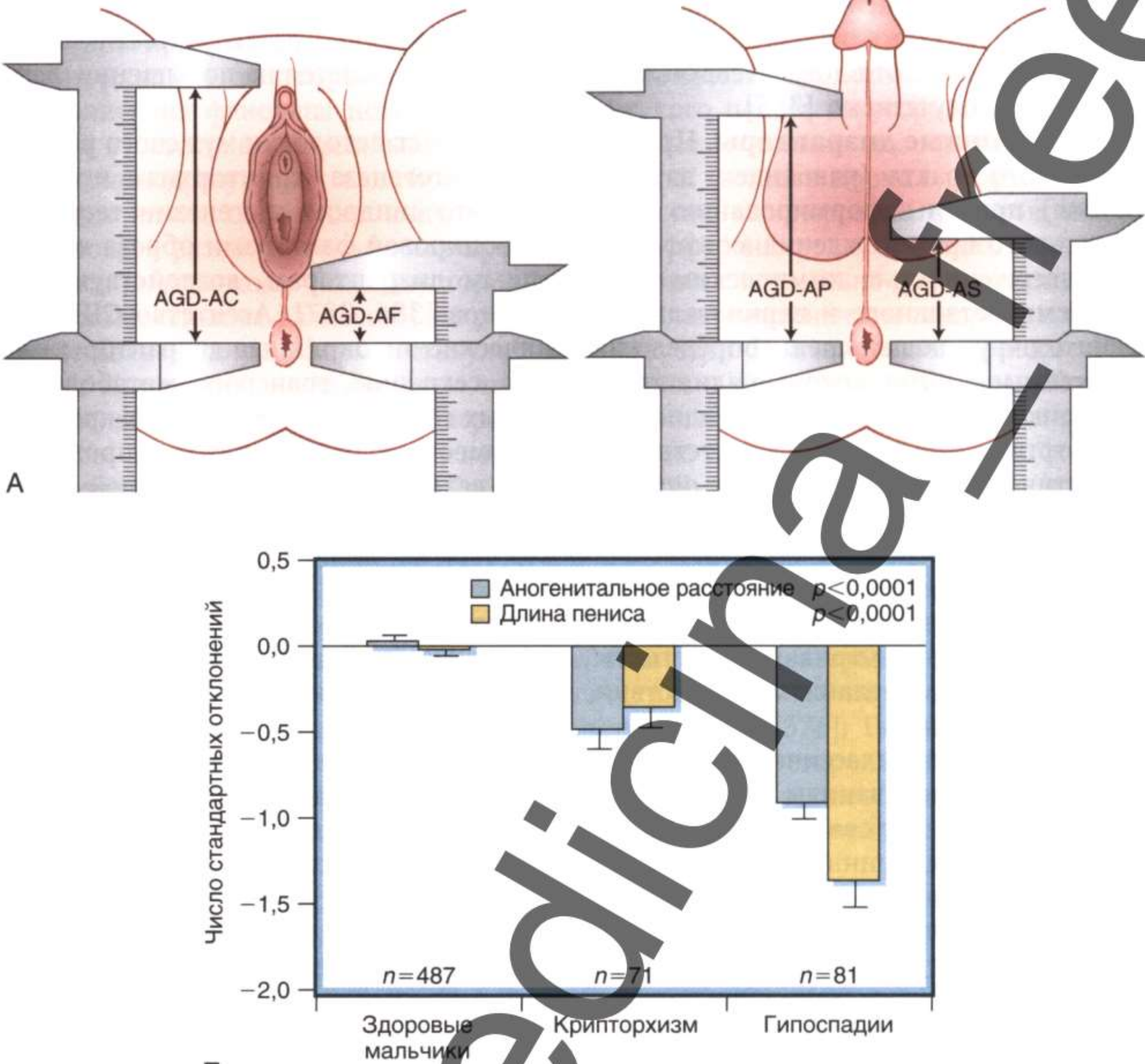


Рис. 1.33. Измерение аногенитального расстояния (AGD). А — различные анатомические точки, используемые для измерения у новорожденных женского и мужского пола. Для оценки аногенитального расстояния в эпидемиологических исследованиях обычно используют измерение расстояний от задней спайки (AF) или клитора (AC) до центра ануса у девочек и от края мошонки (AS) или перинеальной кожи (AP) до центра ануса у мальчиков. Б — показатели длины пениса и аногенитального расстояния у мальчиков с крипторхизмом и гипоспадией по сравнению с нормальными новорожденными мальчиками. [Скопировано из Thankamony A., Lek N., Carroll D. et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism; comparison with normative data // Environ Health Perspect. 2014. Vol. 122. P. 207–211. Использовано с разрешения Environmental Health Perspectives]

Нарушения формирования пола при кариотипе 46,XX

НФП с кариотипом 46,XX могут быть разделены на нарушения развития яичника, нарушения синтеза андрогенов и другие состояния, связанные с НФП (см. табл. 1.3).

НАРУШЕНИЯ РАЗВИТИЯ ЯИЧНИКОВ

Нарушения развития яичников (например, дисгенезия или резистентность яичников) обычно манифестируют как отсутствие полового созревания вследствие отсутствия синтеза эстрогенов. Другие нарушения развития гонад могут привести к

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

состоянию, когда у человека с кариотипом 46,XX яичник содержит тестикулярную ткань (например, овотестикулярные НФП с кариотипом 46,XX) или тестикулу, способную синтезировать достаточно андрогенов для формирования мужского фенотипа и достаточно АМГ для регресса матки (например, тестикулярные НФП с кариотипом 46,XX).

Дисгенезия яичников наиболее часто развивается как результат анеуплоидии половых хромосом (например, СТ; 45,X и варианты) с прогрессирующим овариальным апоптозом. Резистентность яичников развивается в результате мутаций в гене рецептора ФСГ. Дисфункция яичников также может развиться в связи с различными мультисистемными синдромами, часто включающими механизмы репарации ДНК (например, синдромы Перро, Максимилиана, Кваила и Копеланда, Побера, Малоуфа, Ниймегена, Коккейна, Ротмунда–Томсона, Вернера; атаксия-телеангиэктазия). Было описано несколько неметаболических причин первичной овариальной недостаточности или преждевременного прекращения овуляции [43–50], включая POF1, Xq26–q28, премутации *FMR*; POF2A, Xq22, *DIAPH2*; POF2B, Xq21, POF1B (актин-связывающий протеин); POF3, 3q22, *FOXL2*; POF4, Xp11.2, BMP15; POF5, 7q35, *NOBOX*; POF6, 2p12, *FIGLA*; POF7, 9q33, *NR5A1*; POF8, 7q22, *STAG3*; POF9, 1p22, *HFM1*; POF10, 20p12, *MCM8*, а также митохондриальные нарушения, такие как мутации в POLG [398]. Хотя эти состояния обычно манифестируют с первичной овариальной недостаточности и ранней менопаузы, более тяжелые формы некоторых из этих нарушений могут вмешиваться в ранние этапы развития и функционирования яичников и манифестировать как отсутствие полового созревания.

Овотестикулярные и тестикулярные НФП при кариотипе 46,XX. Иногда развивающийся яичник может содержать тестикулярную ткань (например, овотестикулярные НФП с кариотипом 46,XX) или даже развиваться как функционирующая тестикула (например, тестикулярные НФП с кариотипом 46,XX). При овотестикулярных НФП с кариотипом 46,XX пациент обычно имеет бисексуальное строение половых органов при рождении и прогрессирующую вирилизацию в период полового созревания, если тестикулярный компонент не удален. Тестикулярные НФП с кариотипом 46,XX, наоборот, обычно ассоциированы с мужским фенотипом при рождении и отсутствием мюллеровых структур. Однако бесплодие развивается в обеих ситуациях, так как основные гены, отвечающие за сперматогенез, на Y-хромосоме отсутствуют.

Подробный обзор проявлений, эндокринологических характеристик и лечения овотестикулярных НФП с кариотипом 46,XX был освещен ранее (см. «Нарушения формирования пола, связанные с половыми хромосомами») как обзор состояний с симптомами, аналогичными таковым при химеризме 46,XX/46,XY. Кариотип 46,XX — наиболее частая находка при овотестикулярных НФП, особенно у пациентов из стран Африки, расположенных южнее Сахары [218, 219]. Описаны семейные случаи, и, вероятно, в некоторых ситуациях существует генетическая основа, хотя точная причина остается неизвестной. В редких случаях обнаружены транслокация и апрегуляция генов, детерминирующих тестикулы (например, *SRY, SOX9*). Частичная дисфункция гена овариального-тестикулярного репрессора *RSPO1* описана при овотестикулярном НФП с кариотипом 46,XX [221].

Пациентов с тестикулярными НФП и кариотипом 46,XX, в отличие от овотестикулярных НФП, часто выявляют в связи с мужским фактором бесплодия, хотя иногда присутствует гипоспадия. В некоторых случаях обнаруживают указание в семейном анамнезе. Поскольку различные члены семьи могут иметь разный фенотип, возможно, что тестикулярные НФП с кариотипом 46,XX представляют собой наиболее тяжелый край спектра фенотипов овариальной трансдифференциации. До 80% представителей мужского пола с кариотипом 46,XX носят транслокации материала Y-хромосомы, содержащего *SRY* — фактор, детерминирующий тестикулы. Эта находка значительно

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

помогла в картировании гена *SRY* на первом этапе (см. «Развитие репродуктивной системы»), а в некоторых ситуациях развивается рудиментарная овариальная ткань (овотестис). Людей с транслокациями *SRY* можно выявить с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* с использованием зондов, направленных на данный ген (см. рис. 1.3). Сообщают о нескольких *SRY*-негативных случаях. Часто это происходит вследствие дупликации генетического локуса, содержащего *SOX9*, либо делеций или перестановок в отдаленных регуляторных регионах, что приводит к избыточной экспрессии *SOX9* [113, 114, 117]. Также описано поражение X-хромосомы, приводящее к избыточной экспрессии *SOX3* [399]. О мутациях с потерей функции гена *RSPO1* (овариальный ген, кодирующий R-спондин 1) сообщают в отношении пациентов с тестикулярными НФП, кариотипом 46,XX и ладонно-подошвенным гиперкератозом и плоскоклеточным раком [14]. Этот фактор, который медиирует сигнальный путь WNT4, был первым описанным репрессором тестикулярного развития, специфичным для яичника. Потеря функции R-спондина 1 в развивающейся гонаде представителя с кариотипом 46,XX приводит к развитию тестикул и бесплодному мужскому фенотипу. Вероятно, дополнительные факторы могут действовать как репрессоры *SRY* и детерминации тестикул. Тяжелое нарушение WNT4 может привести к перемене пола при кариотипе 46,XX, как часть синдрома SERKAL (от англ. *sex-reversal with kidney, adrenal, and lung*), который включает смену женского пола на мужской и дисгенезию почек, надпочечников и легких [400].

НАРУШЕНИЯ ПРИ ИЗБЫТКЕ АНДРОГЕНОВ

Нарушения биосинтеза стероидов, приводящие к избытку андрогенов при НФП с кариотипом 46,XX, суммированы в табл. 1.6. Хотя дефицит CYP21 и бывает самой распространенной формой данного состояния, следует рассматривать и альтернативные диагнозы, так как подходы к консультированию и лечению могут различаться.

Дефицит 3β-ГСД типа 2. 3β-ГСД/Δ4,5-изомераза катализирует конверсию Δ5-стероидов в Δ4-стероиды и необходима для синтеза минералокортикоидов, глюкокортикоидов и более активных андрогенов (например, тестостерона, ДГТ) надпочечниками и гонадами (см. рис. 1.10). Действия 3β-ГСД и последствия дефицита фермента 2-го типа (HSD3B2) описаны ранее, так как этот дефицит приводит к надпочечниковой недостаточности с различной степенью нарушения андрогенизации развивающегося плода мужского пола.

Дефекты в *HSD3B2* могут проявляться и у представительниц женского пола с кариотипом 46,XX. Тяжелые, рецессивно наследуемые дефекты в функционировании фермента способны приводить к небольшому увеличению клитора у девочек при рождении с глюкокортикоидной недостаточностью (с синдромом потери соли или без него). Эта легкая андрогенизация развивается не под действием прямого андрогенизирующего эффекта избытка ДГЭА, а в результате его конверсии и других Δ5-3β-гидрокси-С19-стероидов в тестостерон под действием 3β-ГСД 1-го типа в плаценте и периферических тканях плода. Эта конверсия совместно с ограниченной способностью плаценты ароматизировать андрогены в эстрогены на ранних сроках гестации может повысить уровень циркулирующих андрогенов плода женского пола и привести к развитию умеренной клитoромегалии у некоторых пациенток. У других девочек формируются нормальные внешние половые органы, но присутствуют надпочечниковые проявления. Более мягкие неклассические формы дефицита 3β-ГСД 2-го типа могут приводить к преждевременному пубархе у девочек. У пораженных девочек возможно развитие груди в период полового созревания, предположительно благодаря периферической конверсии Δ5-С19-стероидов в Δ4-С19-стероиды под воздействием 3β-ГСД 1-го типа, экспрессирующейся преимущественно в периферических тканях с последующей ароматизацией андрогенов в эстрогены. Есть сообщения о наличии менструаций у леченых женщин с этим состоянием.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Диагностика дефицита 3β-ГСД 2-го типа может быть сложной при неклассических формах этого состояния [266]. Уровни Δ5-стероидов (например, 17-гидроксипрегненолона, ДГЭА и его сульфата — ДГЭАС) обычно повышены, и соотношение Δ5-стероидов и Δ4-стероидов (например соотношение 17-гидроксипрогестерона и кортизола) значительно повышено, особенно после стимуляции внутривенным введением АКТГ. Стероидный профиль мочи может быть также информативен, так как содержание 17-кетостероидов, а особенно ДГЭАС и 16-гидрокси-ДГЭАС, повышено. Базальные концентрации 17-гидроксипрогестерона в плазме крови могут быть увеличены в результате периферической конверсии Δ5-17-гидроксипрегненолона в 17-гидроксипрогестерон ферментом 1-го типа. Эта находка может привести к путанице с другими формами ВДКН, такими как дефицит CYP21 или оксидоредуктазы P450. Мягкие формы дефицита 3β-ГСД 2-го типа могут манифестировать с симптомами, аналогичными вирилизирующим опухолям надпочечников. Подавление глюкокортикоидами повышенных в крови и моче уровней C19- и C21-3β-гидроксистероидов в таких случаях позволяет выявить дефицит 3β-ГСД. Лечение при дефиците 3β-ГСД — заместительная терапия глюкокортикоидами, минералокортикоидами и восполнение соли в адекватных дозах, а также заместительная терапия эстрогенами для индукции полового созревания при необходимости [269].

Дефицит 21-гидроксилазы. В контексте НФП дефицит CYP21 (см. рис. 1.10) бывает одной из наиболее частых причин бисексуального строения наружных половых органов у новорожденных. Это в первую очередь нарушение надпочечникового стероидогенеза, поражающее около 18 000 детей на 1-м году жизни, которое у большинства девочек с кариотипом 46,XX проявляется при рождении вследствие вирилизации наружных половых органов [401, 402].

Плод женского пола с дефицитом CYP21 может быть андрогенизирован до различной степени, как показано на иллюстрации классификации Прадера (рис. 1.34). Сывороточные концентрации тестостерона определяются однотипно в пределах взрослого мужского норматива и иногда выше при ВДКН вследствие дефицита CYP21. Высокая фетальная концентрация 17-гидроксипрогестерона, андростендиона и тестостерона — причина андрогенизации при ВДКН вследствие дефицита CYP21. Более чем 75% пациентов также теряют соль вследствие неспособности синтезировать достаточное количество минералокортикоидов. Две формы с легкостью объясняются природой мутации, поражающей ген *CYP21* на хромосоме 6p21.3. Соответствие между генотипом и фенотипом для моногенного нарушения удивительно точное (рис. 1.35). У пациентов с компаунд-гетерозиготными мутациями фенотип обычно соответствует более мягким вариантам. Более чем 90% случаев бывает результатом делеций *CYP21* или одной из девяти мутаций, происходящих из нефункционирующего псевдогена *CYP21P* (см. рис. 1.35). Приблизительно 5% мутаций *CYP21* появляются спонтанно [403]. В мире сообщают приблизительно о 100 мутациях, происходящих не из псевдогена, аллеля *CYP21A2*.



Рис. 1.34. Классификация Прадера степени андрогенизации у женщин с врожденной дисфункцией коры надпочечников

https://t.me/medicina_free

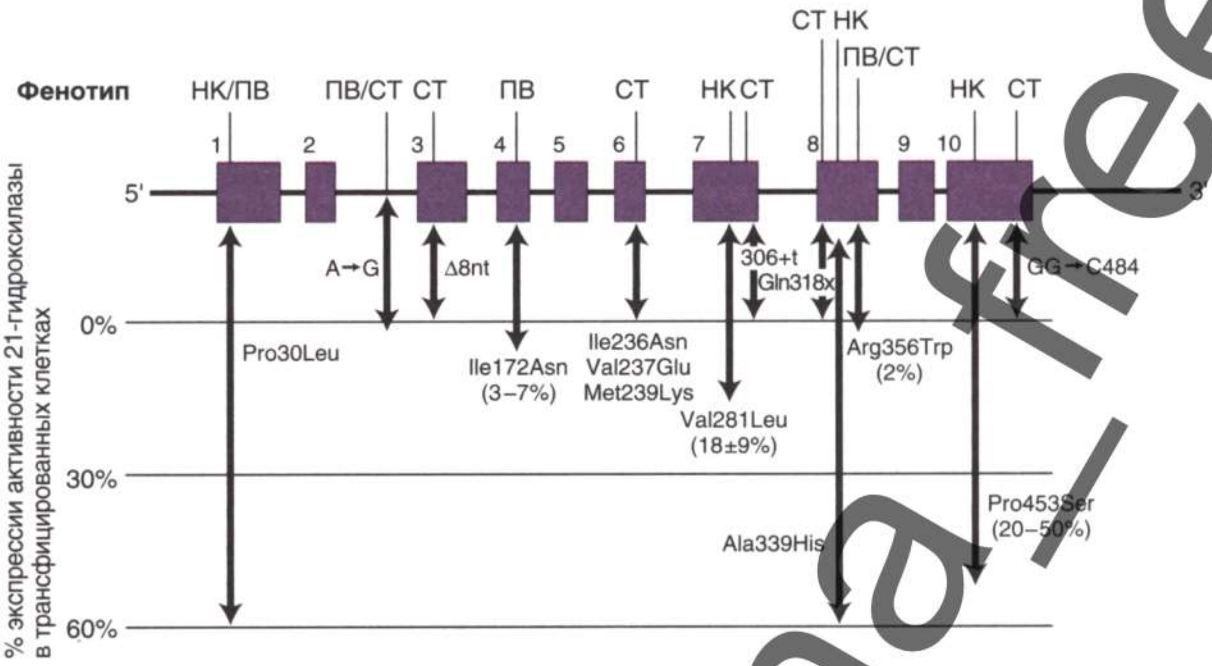


Рис. 1.35. Диаграмма гена *CYP21* и локализация мутаций, являющихся причиной более 90% случаев дефицита 21-гидроксилазы. Пронумерованные темные прямоугольники изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв использованы для обозначения аминокислот; X показывает нонсенс-(стоп)-мутацию. Замена аденозина (A) на гуанин (G) в интроне 2 приводит к частой мутации в сайте сплайсинга. Другие мутации включают 8-нуклеотидную делецию (Δ8nt) в экзоне 3, вставку тимидина в кодоне 306 (306+t), замену гуанина (G) на цитозин (C) в кодоне 484. Активность мутантных ферментов в процентах по сравнению с диким типом показана по вертикальной оси и в скобках для некоторых миссенс-мутаций. НК — неклассическая форма; ПВ — простая вирильная форма; СТ — сольтеряющая форма

Диагноз дефицита CYP21 у новорожденного с бисексуальным строением половых органов однозначно подтверждается значительно повышенной концентрацией сывороточного 17-гидроксипрогестерона (>300 нмоль/л) после первых 48 ч жизни. Слабые, недоношенные новорожденные могут иметь умеренно повышенные уровни стероидов, поэтому может потребоваться стимуляция АКТГ для разрешения каких-либо диагностических проблем. Пораженные мальчики обычно не имеют ярких клинических признаков при рождении, но при сольтеряющем синдроме декомпенсация с гипонатриемией, гиперкалиемией и потерей массы тела наступает обычно через 1–2 нед с момента рождения [402]. В некоторых странах были внедрены программы неонатального скрининга с исследованием концентраций 17-гидроксипрогестерона в крови вскоре после рождения [404]. Повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона также возможен при таких состояниях, как дефицит 3β-ГСД, 11β-гидроксилазы и P450 оксидоредуктазы, хотя уровни обычно не такие высокие, как при дефиците 21-гидроксилазы.

При НФП очень важна возможность предотвратить формирование бисексуального строения наружных половых органов у новорожденного благодаря пренатальному лечению дексаметазоном [405, 406]. Андрогенизацию можно предотвратить, если дексаметазон назначают беременной на достаточно раннем сроке гестации, что подтверждает сохранность гипофизарно-гонадной оси плода, отвечающей на воздействие отрицательной обратной связи. Эта модель основана на исследованиях, проведенных на эксплантатах фетальных надпочечников человека, синтезирующих кортизол, андростендион и тестостерон под действием АКТГ — субъекта негативной отрицательной связи под действием глюкокортикоидов [156]. Лечение эффективно, если прием дексаметазона начинают до 6–7 нед гестации. Однако в реальной практике исследование кариотипа и генотипа *CYP21* недоступно приблизительно до срока на 5 нед позже. В течение этого начального периода на каждый пораженный плод женского пола,

https://t.me/medicina_free

который может получить преимущества от лечения, приходится семь непораженных плодов и плодов мужского пола, которые придется лечить дексаметазоном.

Несколько проблем, вызывающих вопросы, было поднято в связи с потенциальным действием дексаметазона на развивающийся плод. Хотя на психическое и моторное развитие, по данным опросников, не было оказано нежелательного влияния вследствие воздействия дексаметазона, прямое обследование детей, матери которых получали дексаметазон в период с 6 до 7 нед гестации, продемонстрировало нежелательные эффекты в отношении вербальной рабочей памяти по сравнению с группой контроля [407–410]. Все эти исследования были наблюдательными, а метаанализ подчеркнул ничтожное количество высококачественных продолжительных наблюдательных данных для анализа соотношения риск/польза [411]. Необходимо учитывать этот аспект при консультировании семей по поводу пренатального лечения. В практических клинических рекомендациях предложено проводить пренатальную терапию только с использованием протоколов, одобренных экспертным советом организации, и в центрах, способных собирать данные по долгосрочным исходам в качестве составляющих многоцентровых исследований [412, 413].

Недавние достижения в определении свободной циркулирующей ДНК плода в материнской сыворотке крови повысили чувствительность и специфичность определения пола плода на более раннем сроке беременности [414]. Это означает, что только плод женского пола будет подвергаться лечению, и это приведет к некоторому уменьшению ненужного воздействия дексаметазона на плод мужского пола. Более того, благодаря использованию анализа родительских гаплотипов методом прицельного параллельного секвенирования локуса CYP21 стало возможным определение генотипа плода на более раннем сроке беременности, поэтому лечению будет подвергнуто меньше непораженных плодов женского пола [415]. Это все потенциально многообещающие достижения для предотвращения воздействия дексаметазона на непораженных детей и ограничения воздействия препарата только пораженными девочкам и если родители решают лечить дексаметазоном мать во время беременности в центре, который это предлагает.

Дефицит оксидоредуктазы P450. Оксидоредуктаза P450 — связанный с мембраной флавопротеин, играющий центральную роль в переносе электронов с НАДФ на все микросомальные ферменты P450, включая CYP17, CYP21 и CYP19 (ароматазу) (см. рис. 1.26). Дефекты оксидоредуктазы P450 могут приводить к клиническим проявлениям сочетанного дефицита CYP17 и CYP21 с синдромом Энтли–Бикслера (форма краниосиностоза) или без него. Эти состояния были описаны ранее (см. «Нарушения синтеза андрогенов») [285, 287]. Дефицит оксидоредуктазы P450 может быть ассоциирован с бисексуальным строением половых органов у новорожденных с кариотипом 46,XX и 46,XY. Андрогенизация плода с кариотипом 46,XX может быть следствием дефекта активности ароматаз или произойти через предполагаемый альтернативный путь синтеза ДГТ, который не включает промежуточные метаболиты андростендиона и тестостерона [155]. Дети с этим состоянием обычно имеют дефицит кортизола, но минералокортикоидная функция относительно сохранна. Необходимо тщательное наблюдение в период полового созревания, так как оно может быть задержано или прервано [288].

Дефицит 11β-гидроксилазы (CYP11B1) — нарушение надпочечникового стероидогенеза. Он может стать причиной значительной андрогенизации у пораженного плода женского пола и затрагивает от 5 до 8% пациентов с ВДКН [416, 417]. Дефицит 11β-гидроксилазы обычно представлен бисексуальным строением наружных половых органов у новорожденного с кариотипом 46,XX, хотя в некоторых ситуациях андрогенизация способна быть столь выраженной, что ребенка принимают за мальчика с маленьким пенисом и неопустившимися тестикулами [418]. Позднее в детстве могут развиться гиперандрогения и преждевременное половое созревание (ППС) с

https://t.me/medicina_free

ускорением роста и прогрессирования костного возраста. Артериальная гипертензия развивается у 2/3 пациентов, так как длительное накопление 11-дезоксикортикостерона ведет к задержке соли и жидкости, а ренин в плазме крови подавлен. Более мягкие изменения в 11β-гидроксилазе приводят к неклассической форме заболевания, аналогично неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы, которая проявляется преимущественно гиперандрогенией [419]. Биохимически состояние может быть диагностировано по стероидному профилю в моче и на основании снижения количества кортизола и повышения промежуточных метаболитов, таких как 11-дезоксикортикостерон.

11β-гидроксилаза кодируется геном *CYP11B1*, который локализован на хромосоме 8q21–22 в тандеме с *CYP11B2*, кодирующим альдостерон синтетазу — фермент, катализирующий конверсию дезоксикортикостерона в кортикостерон и потом в альдостерон. Некоторые мутации *CYP11B1*, приводящие к дефициту 11β-гидроксилазы, представлены на рис. 1.36. Большинство изменений относится к миссенс-мутациям. Arg448 представляет собой относительно горячую точку для мутаций, а Arg448His, возможно, является мутацией с эффектом основателя в марокканской еврейской популяции. Лечение при дефиците 11β-гидроксилазы включает заместительную терапию глюкокортикоидами для снижения влияния АКТГ, в некоторых ситуациях — антигипертензивное лечение.

Семейная резистентность к глюкокортикоидам. Резистентность к глюкокортикоидам — редкое нарушение, причиной которого обычно бывает гетерозиготная мутация в α-изоформе глюкокортикоидного рецептора [420]. Парциальная нечувствительность органа-мишени к воздействию глюкокортикоидов в сочетании с нарушением механизмов обратной связи приводит к избыточной секреции АКТГ и повышению уровня циркулирующего кортизола без клинических признаков синдрома Кушинга. Во многих случаях повышенное содержание глюкокортикоидов приводит к развитию артериальной гипертензии и гипокалиемии, а повышенные

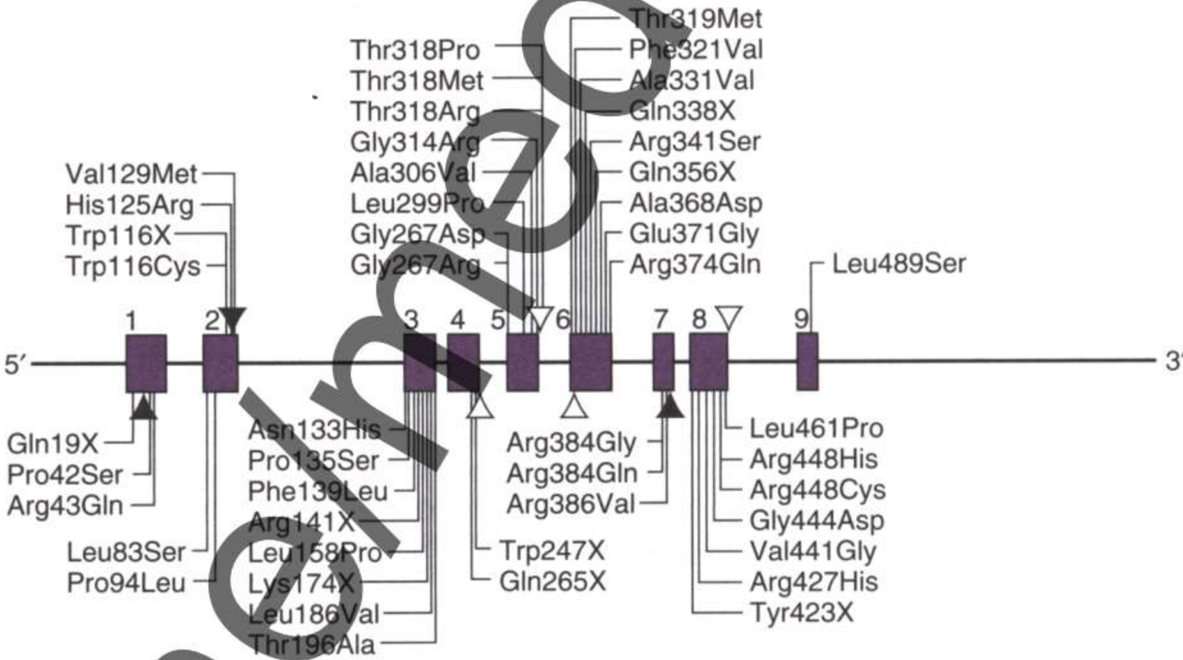


Рис. 1.36. Диаграмма гена *CYP11B1* и локализация мутаций, приводящих к дефициту 11β-гидроксилазы. Пронумерованные темные прямоугольники изображают экзоны. Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X показывает нонсенс-(стоп)-мутацию. Делеция цитозина (C) в кодоне 32 и добавление двух нуклеотидов в кодон 394 приводят к мутациям со сдвигом рамки считывания; вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайта сплайсинга показаны соответственно *темными* и *светлыми треугольниками*

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

уровни надпочечниковых андрогенов становятся причиной развития гирсутизма и акне. Есть сообщение об одной гомозиготной мутации гена *NR3C1* (Val571Ala) у бразильской девочки с большим клитором, лабиоскротальным сращением в области задней спайки и урогенитальным синусом при рождении [421]. Эта мутация привела к выраженному снижению функции α-изоформы глюкокортикоидного рецептора без полной потери его активности. Она также имела гетерозиготную мутацию гена *CYP21*. Более тяжелые мутации α-изоформы глюкокортикоидного рецептора могут манифестировать в виде мягкой формы НФП с кариотипом 46,XX, хотя в этом случае фенотип мог быть модифицирован из-за одновременного гетерозиготного поражения гена *CYP21*.

Дефицит ароматаз. Ароматаза (CYP19A1) — единственный фермент цитохрома P450, катализирующий конверсию андрогенов (C19-стероидов) в эстрогены (C18-стероиды) у позвоночных [422]. Ароматаза экспрессируется во многих тканях, включая плаценту, яичники, мозг, кости, эндотелий сосудов, грудные железы и жировую ткань, где она регулируется рядом тканеспецифичных промоторов, чтобы конвертировать тестостерон в эстрадиол и андростендион в эстрон (рис. 1.37). Ароматаза играет важнейшую роль в местной продукции эстрогенов и синтезе циркулирующих эстрогенов яичниками во время полового созревания.

Дефицит ароматаз вследствие рецессивно наследуемых мутаций гена *CYP19* был описан приблизительно у 25 девочек с НФП и кариотипом 46,XX (см. рис. 1.37). Клинические и биохимические характеристики этого состояния подчеркивают ключевую роль, которую играет ароматаза в фетоплацентарном функционировании, и это состояние иногда относится к плацентарному дефициту ароматаз. Ароматаза играет критическую роль в защите плода от избыточного внутриутробного влияния андроге-



Рис. 1.37. Диаграмма гена *CYP19* и отдельные мутации, приводящие к дефициту ароматаз. Пронумерованные темные прямоугольники изображают транслируемые экзоны. Перегородка в светлом прямоугольнике в экзоне II представляет 3′-акцепторное сплайсинговое соединение нетранслируемых экзонов. Показано множество альтернативных промоторов и нетранслируемых экзонов (*светлые квадраты*). Аббревиатуры из трех букв, обозначающих аминокислоты, использованы для обозначения позиции миссенс-мутаций; X показывает нонсенс-(стоп)-мутацию; вставки и делеции, приводящие к сдвигу рамки считывания, и мутации сайта сплайсинга обозначены *темными* и *светлыми треугольниками* соответственно. Помимо мутаций, приводящих к классической недостаточности ароматаз, с фенотипом частичной недостаточности ароматаз ассоциированы гомозиготная мутация Arg435Cys и делеция фенилаланинового остатка в позиции 234. [Модифицировано из Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 3689–3698. Использовано с разрешения Endocrine Society, copyright 1995]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

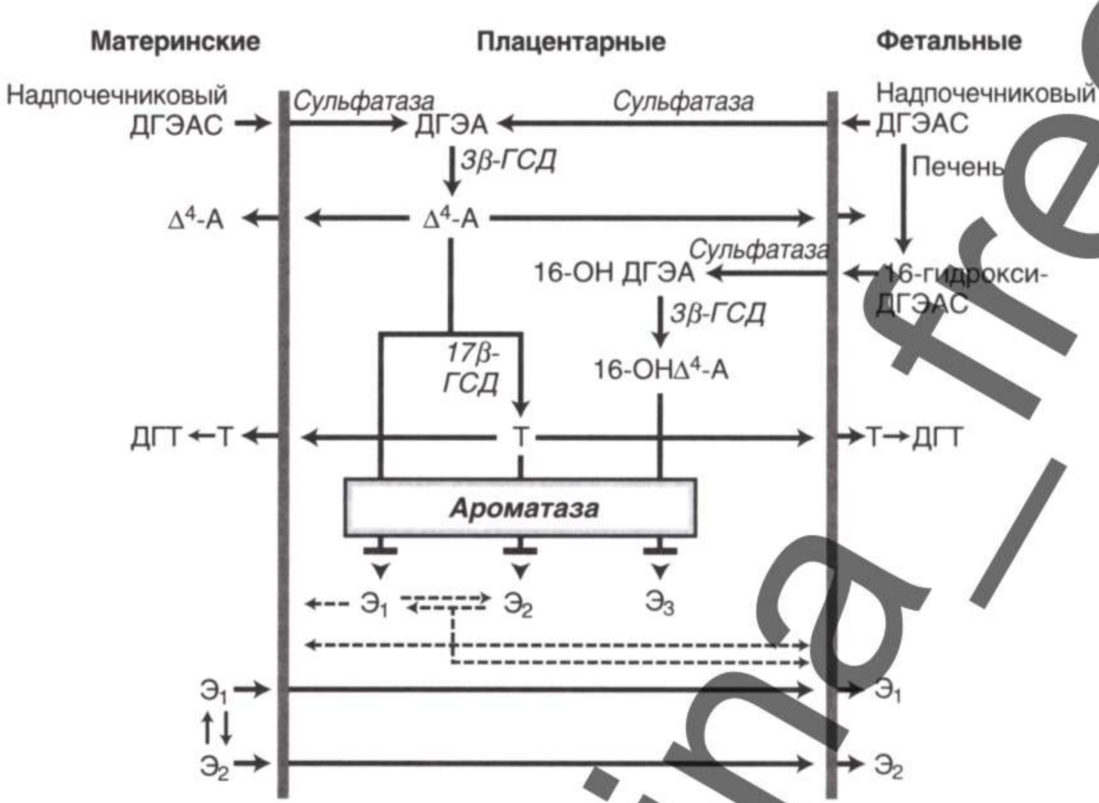


Рис. 1.38. Ароматаза играет ключевую роль в защите плода от избыточного влияния андрогенов в период внутриутробного развития. Плацента испытывает недостаток энзиматической активности CYP17 и не может конвертировать C21-стероиды, такие как прогестерон, в C19-стероиды и далее в эстрогены. В период внутриутробного развития значительная часть дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) синтезируется фетальными и материнскими надпочечниками. ДГЭАС подвергается 16α-гидроксилированию в надпочечниках и печени плода. 16α-гидрокси-ДГЭАС плода и ДГЭАС плода и матери переносятся в плаценту, где сульфат «отрезается» плацентарной сульфатазой. Эти стероиды в дальнейшем могут конвертироваться в андростендион (А) и 16α-гидроксиандростендион под воздействием 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (ГСД) типа 1/Δ4,5-изомеразы; в тестостерон и 16α-гидрокситестостерон под воздействием 17β-ГСД; в эстрогены (преимущественно эстриол из 16α-гидрокси-ДГЭА) под действием плацентарной ароматазы. Андростендион и 16α-гидроксиандростендион могут ароматизироваться непосредственно в эстрогены. ДГТ — дигидротестостерон; $Э_1$ — эстрон; $Э_2$ — эстрадиол; $Э_3$ — эстриол; Т — тестостерон. [Модифицировано и скопировано из Conte F.A., Grumbach M.M., Ito Y. et al. A syndrome of female pseudohermaphrodism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. P. 1287–1292. Использовано с разрешения Endocrine Society, copyright 1994]

нов (рис. 1.38). В отсутствие ароматаз эстроген не может быть синтезирован плацентой, и большое количество плацентарного тестостерона и андростендиона попадает в фетальный и материнский кровоток, приводя к андрогенизации плода женского пола и вирилизации женщины во время беременности [423].

Девочки (46,XX) с дефицитом ароматаз рождаются с клиторомегалией, различно выраженной высокой задней спайкой, скротализацией лабиоскротальных складок и в части случаев с урогенитальным синусом, единственным промежностным отверстием [424–426]. Часто отмечают поразительную вирилизацию матери после II триместра беременности (например, акне, чрезмерное оволосение, изменение голоса), согласующуюся с повышенным материнским уровнем андрогенов. Эти изменения обычно саморазрешаются после рождения ребенка, но также обнаружено, что материнская андрогенизация происходит не всегда [427–428]. Как и ожидаемо для дефекта стероидогенеза, пораженные девочки (46,XX) имеют нормальные мюллеровы структуры. Гистологическая картина яичников в период новорожденности нормальная, но под

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

действием повышенной стимуляции ФСГ при отсутствии овариальных ароматаз развиваются множественные фолликулярные овариальные кисты. В период полового созревания у пораженных женщин развивается гипогонадизм, обычно не появляются женские вторичные половые признаки, прогрессирует вирилизация. Уровни тестостерона и андростендиона в плазме крови повышены, а содержание эстрона и эстрадиола низкое или неопределяемое. В период полового созревания яичники увеличиваются, и в них развиваются множественные кисты; у одной пораженной девочки поликистозные яичники были обнаружены в младенчестве. Гипергонадотропинемия и множественные кисты яичников отвечают на заместительную терапию эстогенами, но в некоторых случаях необходимо временное лечение антиандрогенными препаратами.

В дополнение к роли в репродуктивной оси дефицит ароматаз участвует в костном развитии, метаболизме и иммунной функции, что подтверждено продолжительным наблюдением за небольшим количеством женщин (46,XX) и мужчин (46,XY) с дефицитом ароматаз и исследованиями ароматаза-нокаутированных мышей. У мальчиков симптомы появляются только после периода полового созревания. У них высокий рост, задержка костного созревания и закрытия эпифизов, а также остеопения, предполагающая, что эстрогены необходимы для предотвращения остеопороза у мужчин и женщин, нормального костного созревания и формирования пропорций [429]. При дефиците ароматаз также сообщают о гиперинсулинемии и аномальных липидах плазмы крови, что может частично отражать недостаточность эстрогенов, но может также свидетельствовать о специфических эффектах самих ароматаз. Обнаружение внешне нормального психосексуального развития у трех подростков с дефицитом ароматаз и у взрослых пациентов, а также у мужчины с дефектом рецептора к эстрогенам предполагает, что эстрогены не играют критической роли в половой дифференцировке человеческого мозга, как об этом сообщают в отношении млекопитающих неприматов.

Мутации *CYP19A1* описаны у женщин и мужчин с дефицитом ароматаз, наследуются рецессивно и присутствуют в гомозиготном и компаунд-гетерозиготном состояниях (см. рис. 1.37). Функциональные методы оценки ароматазной активности показали тяжелую потерю функции фермента (приблизительно 0,3%) во всех случаях, ассоциированных с классическим дефицитом ароматаз, в отличие от приблизительно 1% активности при замене Arg435Cys, обнаруженной при компаунд-гетерозиготной мутации вместе с нулевой мутацией Cys437Tyr [426]. Парциальный дефицит ароматаз был также описан; сообщают о гомозиготной замене Arg435Cys у девочки, имевшей при рождении андрогенизированные половые органы, но ограниченное развитие молочных желез в период полового созревания, а делеция единичного фенилаланинового остатка (Phe234del), приводящая к частичной потере активности ароматаз, была описана у андрогенизированного пациента с кариотипом 46,XX с выраженным развитием молочных желез (стадия Таннера 4) в период полового созревания [430].

При недостаточности ароматаз у человека возможен целый спектр фенотипов. Этот важный диагноз следует рассматривать в отношении всех андрогенизированных новорожденных с кариотипом 46,XX, когда более распространенные формы ВДКН исключены (например, дефицит CYP21). Следует расспрашивать о вирилизации матери во время беременности, хотя она присутствует не всегда. Могут быть обнаружены повышенные уровни Δ4-андростендиона, тестостерона и ДГТ и низкое содержание эстриола плазмы крови, эстриола мочи, эстрона амниотической жидкости, эстрадиола и эстриола. Диагноз тяжело установить в детские годы, когда гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось неактивна. Могут потребоваться генетические исследования.

Избыток андрогенов у матери. Материнские источники андрогенов, способные вызвать вирилизацию плода женского пола, могут быть эндогенными, про-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

исходящими из опухоли надпочечников или яичников, а также экзогенными — в составе принимаемых матерью соединений. Даназол, синтетический дериват этистерона с андрогенной, антиэстрогенной и антипрогестероновой активностью, применяют при различных состояниях, таких как эндометриоз, доброкачественные фиброзно-кистозные изменения молочных желез и наследственный ангиоотек у женщин с необъяснимым бесплодием. Он проникает через плаценту и противопоказан во время беременности в свете сообщений о том, что плод женского пола может быть подвержен андрогенизации [431]. Овариальные причины вирилизации включают первичную малигнизацию, доброкачественные состояния, такие как лютеома и лютеиновая гиперреакция, а также СПКЯ. При лютеомах может произойти рецидив при последующих беременностях с развитием материнской виризации [432]. Как и при дефиците ароматаз плода, сообщают об аналогичном типе рекуррентной гиперандрогенизации без доказательств дефицита плацентарных ароматаз [433].

ДРУГИЕ СОСТОЯНИЯ, НАРУШАЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛА ПРИ КАРИОТИПЕ 46,XX

Несколько синдромальных состояний могут быть причиной развития аномалий половых органов у женщин с кариотипом 46,XX, хотя это менее распространено, чем синдромальная ассоциация, приводящая к недостаточной андрогенизации у пациентов мужского пола с кариотипом 46,XY. Сложные мочеполовые аномалии, такие как экстрофия клоаки, могут поражать оба пола и требовать большого реконструктивного хирургического вмешательства для восстановления функций мочевого пузыря, кишечника и нижней части половой системы.

Аномалии развития матки могут приводить к формированию двурогой матки (например, синдром Фринса), гемиагенезии или гипоплазии матки, агенезии матки. Эти состояния могут быть ассоциированы с почечными, кардиальными аномалиями и патологией шейного отдела позвоночника как частью синдрома Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера (в англоязычной литературе синдром MURCS, от англ. *müllerian*, *renal*, and *cervical spine syndrome* — мюллеровы производные, почки, шейный отдел позвоночника) [434, 435]. Причина этих состояний неизвестна у большинства женщин, хотя описано несколько семейных случаев, сообщают о мутациях в *WNT4* у пациента с отсутствием мюллеровых структур (матки и верхней части влагалища), односторонней ренальной агенезией и легкой гиперандрогенией [436]. Аномалии матки также были ассоциированы с диабетом зрелого возраста у молодых 5-го типа (MODY5, *HNF1B*) и аномалиями влагалища у пациенток с синдромом рука–нога–половые органы (*HOXA13*) и синдромом Мак-Кьюсика–Кауфмана (*MKKS*, раньше назывался *BBS6*). Поскольку увеличенный клитор может быть ассоциирован с такими состояниями, как синдром Фрейзера или нейрофиброматоз, необходимо тщательное наблюдение до установления причины гиперандрогении.

Другие распространенные состояния, которые можно спутать с более серьезным основным заболеванием, включают явную клитoромегалию, наблюдаемую у недоношенных новорожденных или в прошлом недоношенных детей, или при наличии небольшого количества жировой ткани в половых губах. Важна оценка хирурга или терапевта с опытом рассмотрения нормальной вариабельности размеров клитора. Иногда эта форма изолированной клиторомегалии может сохраняться в детстве [437]. Адгезия половых губ — обычная находка у новорожденных девочек. Она часто спонтанно разрешается, хотя для ускорения процесса можно использовать эстрогеновый крем. Транзиторные менструальные кровянистые выделения на первой неделе жизни часто возникают у новорожденных девочек с выраженным снижением высокого уровня эстрогенов и прогестерона после рождения. Эта находка может быть пугающей для родителей, но она быстро саморазрешается и не требует лечения.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НАРУШЕНИЯХ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

НФП способны проявляться в различном возрасте, и с ними могут сталкиваться различные медицинские работники. Некоторые из наиболее частых проявлений представлены в табл. 1.18, а перечень состояний, изучавшихся в нашем центре за более чем 2-летний период, — в табл. 1.19. Потенциальный диагноз НФП имеет большое значение для ребенка и его семьи. Большинство людей никогда бы не услышали о НФП и никогда бы не подумали, что могли бы столкнуться с ситуацией, например, в которой им не могут сразу сказать, родился у них мальчик или девочка. Разговор об этом может быть сложным. Тактичная, позитивная поддержка и дополнительная информация от всех медицинских работников крайне необходима, чтобы обеспечить родителям понимание и уверенность [438].

Таблица 1.18. Типичные проявления нарушений формирования пола в различном возрасте

Период	Проявления	Примеры
Пренатальный	Несоответствие кариотипа фенотипу	Много
Неонатальный	Аномальные половые органы	Много
	Сольтеряющие кризы	Дефицит 21-гидроксилазы, 3β-ГСД (46,XX)
		Дефицит StAR, CYP11A, 3β-ГСД, SF1/*NR5A1* (46,XY)
Детство	Грыжа	СПНА
	Андрогенизация	Дефицит 21-гидроксилазы, 11β-гидроксилазы
	Ассоциированные состояния	Опухоль Вильмса
Период полового созревания	Андрогенизация	Дефицит 17β-ГСД, 5α-редуктазы (иногда SF1/*NR5A1*, синдром парциальной нечувствительности к андрогенам, овотестис)
	Отсутствие полового созревания	Синдром Суайра (полная дисгенезия гонад), дефицит 17α-гидроксилазы
После полового созревания	Аменорея	СПНА
Взрослые	Бесплодие	Синдром минимальной нечувствительности к андрогенам, SF1/*NR5A1* и др.
	Опухоли?	

Примечание. CYP — фермент цитохрома Р450.

Таблица 1.19. Спектр диагнозов при нарушениях формирования пола у пациентов, находившихся под наблюдением в одном центре за 2 года

НФП, обусловленные половыми хромосомами (*n*=13)	НФП при кариотипе 46,XY (*n*=65)	НФП при кариотипе 46,XX (*n*=23)
A. 47,XXY (синдром Кляйнфелтера и варианты) (2)	A. Нарушения развития гонад (тестикул)	A. Нарушения развития гонад (яичник)
	1. Полная дисгенезия гонад (7)	1. Овотестикулярные НФП (1)
B. 45,X (СТ и варианты) (2) (и фрагменты Y)	2. Парциальная дисгенезия гонад (8)	2. Тестикулярные НФП (1)
	3. SF1 (2)	
C. 45,X/46,XY мозаицизм (смешанная дисгенезия гонад и варианты) (8)	B. Нарушения синтеза или действия андрогенов	B. Избыток андрогенов
	1. Нарушения биосинтеза андрогенов	1. Фетальный

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

НФП, обусловленные половыми хромосомами (n=13)	НФП при кариотипе 46,XY (n=65)	НФП при кариотипе 46,XX (n=23)
D. 46,XX/46,XY (химеризм/мозаицизм) (1)	StAR (1)	21-гидроксилаза (10)
	17β-ГСД III (2)	11β-гидроксилаза (2)
	5α-редуктаза II (6)	2. Фетоплацентарный
	2. Нарушения действия андрогенов	3. Материнский
	Синдром полной нечувствительности андрогенов (6)	
	Синдром парциальной нечувствительности андрогенов (5)	
	С. Другое	С. Другое
	1. Синдромальные ассоциации с развитием мужских половых органов (11) (например, хромосомные варианты, скелетные, легочные, кожные, желудочно-кишечные, Корнелии Де Ланге, CHARGE)	1. Синдромальные ассоциации (например, аномалии клоаки) (1)
	2. Аномалии клоаки (1)	2. Агенезия мюллеровых протоков (1)
	3. ЗВУР/недоношенность/гипоспадия (4)	3. Клиторомегалия, возможная клиторомегалия или варианты строения клитора (6)
	4. СПМП (3)	4. Овариальные кисты (1)
	5. Синдром исчезающей тестикулы (2)	
	6. Изолированная тяжелая гипоспадия (4)	
	7. Микропенис (1)	
	8. Двустороннее неопущение яичек (2)	

Примечание. Синдром CHARGE [от англ. *coloboma, heart defect, atresia chonanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies* (*deafness*)] — колобома, порок сердца, атрезия хоан, задержка роста и развития, гипоплазия половых органов, аномалии уха (глухота).
Из Brain C.E., Creighton S.M., Mushtaq I. et al. Holistic management of DSD // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24. N. 2. P. 335–354. Использовано с разрешения Elsevier, Inc.

Важно привлечение мультидисциплинарной команды специалистов к работе с семьями, молодыми и взрослыми людьми с НФП [1–3, 313, 439]. Такие специалисты обычно базируются только в крупных центрах, поэтому крайне важно эффективное взаимодействие между командой специалистов и теми медицинскими работниками, которые сталкиваются с первыми проявлениями НФП. Хотя нередко сначала это кажется маловероятным, в целом диагноз обычно может быть установлен после ряда внимательных осмотров и проведения основных исследований. В некоторых ситуациях может быть важна постановка более специфичного диагноза, что может потребовать большего времени и более детальных исследований, а также генетического анализа (освещено далее). Каждый человек уникален, и многие ассоциированные с НФП состояния могут иметь целый спектр проявлений, поэтому также важно придерживаться индивидуального подхода к ребенку и семье.

Далее следует обсуждение диагностики и лечения НФП в различном возрасте. Последовательно освещены некоторые наиболее важные темы. Более общие вопросы специфических состояний изложены в этой главе ранее.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Пренатальная диагностика

Пренатальная диагностика НФП становится все более распространенной по мере того, как повышается качество пренатальной УЗИ-диагностики, и больше людей по различным причинам во время беременности проводят исследование кариотипа или бесклеточной фетальной ДНК [440]. Хотя некоторые родители не хотят знать пол своего будущего ребенка, большинство пар спрашивают, кто у них родится — мальчик или девочка, и возможны случаи, когда внешний вид половых органов оказывается неясен по результатам УЗИ или не соответствует известному кариотипу. Эти ситуации могут стать причиной значительных переживаний, и ранний контакт с мультидисциплинарной командой, специалистов по НФП полезен для оказания помощи семье. Внешний вид половых органов при рождении может отличаться от зафиксированного на снимках пренатально, поэтому важна помощь, чтобы разобраться в этой неоднозначной ситуации и порядке развития событий, если у ребенка будут неправильно сформированные половые органы. Возможность пренатальной диагностики НФП может обладать преимуществами, так как дает родителям время, чтобы узнать о возможных состояниях и подумать, что они будут делать в сложившейся ситуации, при условии, что помощь оказывают тактично.

Новорожденный с аномальными половыми органами

Наиболее стандартная картина дебюта НФП — ситуация, когда у новорожденного неправильные (или бисексуальные) половые органы, и невозможно сразу же с уверенностью сказать, это мальчик или девочка. Обычно необходимо дальнейшее обследование, такое как кариотипирование, а также может потребоваться осмотр специалистом. Согласно оценкам, приблизительно 1 из 4500 новорожденных нельзя сразу отнести к тому или иному полу при рождении, хотя точная частота неизвестна. В некоторых ситуациях возможна путаница из-за сращения половых губ после родов в тазовом предлежании или неопустившихся яичек либо мягкой формы гипоспадии, что возможно с частотой до 1 на 300 новорожденных мужского пола. Однако во многих ситуациях это не так очевидно. Некоторые из характеристик половых органов, требующие дальнейшего обсуждения, выделены в табл. 1.20. Любой ребенок с гипоспадией и непальпируемыми тестикулами нуждается во внимательном осмотре, так как этот малыш может оказаться — редко, но важно — ребенком с кариотипом 46,XX и тяжелой формой ВДКН. Иногда неправильный внешний вид половых органов впервые обнаруживают при обследовании новорожденного, а не при рождении.

Таблица 1.20. Проблемы новорожденных, заслуживающие обследования для исключения нарушений формирования пола

• Бисексуальные (аномальные) половые органы.
• Внешне женские половые органы.
▪ Увеличенный клитор.
▪ Высокая задняя спайка.
▪ Паховые/лабиальные опухолевые массы.
• Внешне мужские половые органы.
▪ Непальпируемые тестикулы.
▪ Изолированная пеноскротальная гипоспадия.
▪ Тяжелая гипоспадия, неопущение яичек, микропенис.
• Семейная история НФП, таких как СПНА.
• Несоответствие внешнего вида половых органов и результатов пренатального кариотипирования

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Необходим тщательный осмотр, но его следует проводить тактично и только после того, как у родителей было какое-то время побыть с малышом. Внешний вид половых органов может вводить в заблуждение из-за наличия хорд (стягивают и деформируют фаллос) или большой жировой складки над лобком, поэтому наряду с осмотром важна пальпация. Основные признаки, на которые следует обратить внимание, — длина фаллоса, консистенция ствола и головки, размер хорд и смещение мошонки, характеристики крайней плоти (закрыта, избыток кожи), место открытия уретры, складчатость (скротализация) и сращение по срединной линии лабиоскротальных складок, размер и положение любых пальпируемых гонад (вероятно, яичек). Один из вариантов фиксации находок — подсчет баллов внешней маскулинизации, он удобен для исследовательских целей, но индивидуальные черты также важны (рис. 1.39) [344]. К примеру, асимметрия половых органов позволяет предположить мозаицизм 45,X/46,XY или парциальную дисгенезию гонад (раньше относили к смешанной дисгенезии гонад). Также важны другие признаки, такие как ЗВУР, расположение ануса, скелетные и сердечные аномалии и дисморфичные черты. Гиперпигментация — редкий, но важный признак первичной надпочечниковой недостаточности вследствие повышенного синтеза АКТГ, но усиленная локальная пигментация часто возможна у новорожденных азиатского и африканского происхождения.

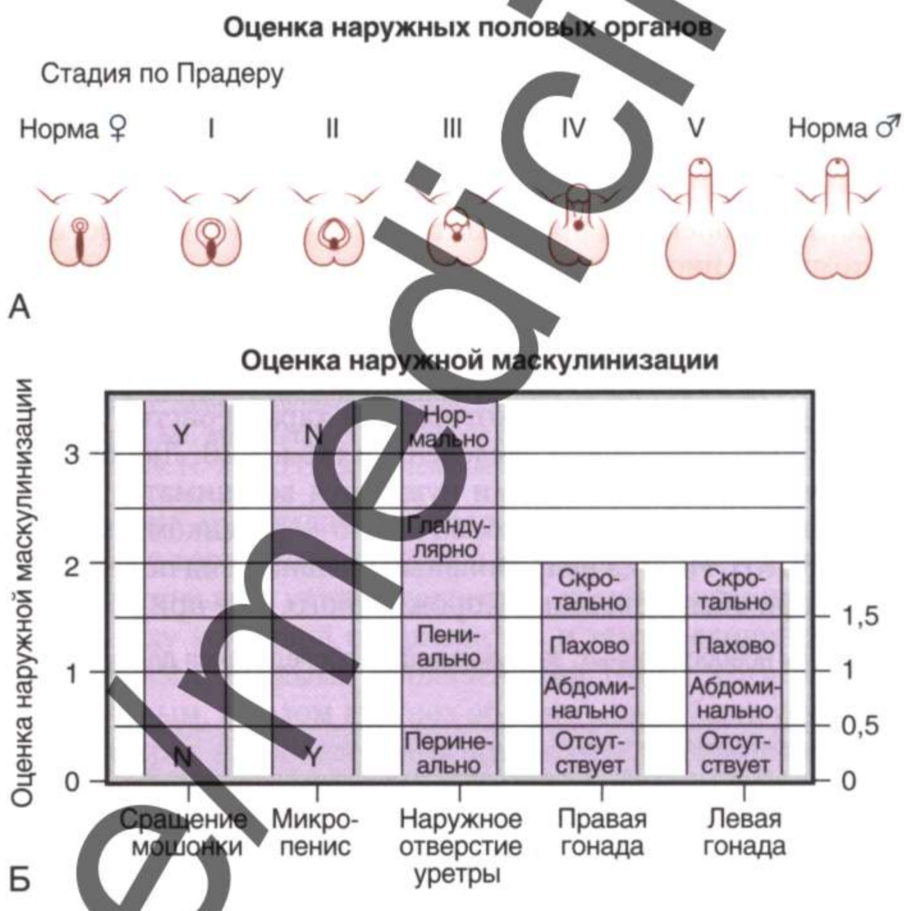


Рис. 1.39. А — стадии по Прадеру для оценки степени андрогенизации наружных половых органов у новорожденных девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. Б — оценку наружной маскулинизации используют для определения степени недостаточности андрогенизации у пациентов с кариотипом 46,XY и нарушениями формирования пола. Оценка основана на наличии или отсутствии микропениса, раздвоенной мошонки, локализации наружного отверстия уретры (нормально, гландулярно, пенильно, перинеально) и положении яичек (скротально, пахово, абдоминально, отсутствуют). [Б — из Ahmed S.F., Khwaja O., Hughes J.A. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia // BJU Int. 2000. Vol. 85. P. 120–124]

https://t.me/medicina_free

Подробный анамнез важен, но его сбор необходимо проводить тактично, и он редко сразу указывает на диагноз. Ключевые точки, заслуживающие внимания, — семейная история патологии надпочечников, например ВДКН, или известные случаи НФП; аспекты беременности, такие как задержка роста плода и преэклампсия (ЗВУР и гипоспадия); акне и гирсутизм у матери во время беременности (дефицит ароматаз); любые выполненные во время беременности исследования или снимки. Медикаменты и лекарства теоретически способны оказывать влияние на плод (например, ингибиторы 5α-редуктазы), и вспомогательные репродуктивные технологии или потребность в лечении бесплодия могут свидетельствовать о лежащей в основе вариабельно проявляющейся генетической причине. Указание в расширенном семейном анамнезе на гипоспадии, НФП и бесплодие могут иметь значение, но пациенты способны это скрывать и не желать широко обсуждать. Важно понимать, что думают и во что верят родители, и не сеять дополнительную панику нетактичными вопросами.

ПЕРВИЧНЫЙ ПОДХОД К РЕБЕНКУ С НЕПРАВИЛЬНЫМИ ПОЛОВЫМИ ОРГАНАМИ

Удобная аббревиатура для запоминания основных принципов подхода — BASIC (от англ. *Bonding* — связь, *Adrenal insufficiency* — надпочечниковая недостаточность, *Sex assignment* — определение половой принадлежности, *Imaging* — визуализирующие методы обследования, *Cytogenetics* — цитогенетическое исследование).

Связь между родителями и ребенком может быть нарушена вследствие шока от происходящего или перевода ребенка в отделение интенсивной терапии без достаточных причин. Родителям важно сфокусироваться на своем ребенке, на время отодвигая половой вопрос. Сотрудники, не имеющие опыта работы с НФП, могут испытывать дискомфорт. Медсестринская команда способна играть важнейшую роль в оказании помощи, работая с родителями «в одной связке» и осознавая стресс, который может вызывать неясность. Важно соблюдение конфиденциальности, но избегать контакта непрофессионально. Таким родителям, как и всем тем, кто впервые ими стал, нужны поддержка и помощь по многим аспектам выхаживания ребенка, таким как налаживание кормления, смена памперсов и сон. Родители могут считать эту ситуацию особенно сложной, если этот ребенок — их первенец.

Надпочечниковая недостаточность — важное и потенциально угрожающее жизни состояние, ассоциированное с НФП. Оно наиболее часто встречается у детей с кариотипом 46,XX при дефиците 21-гидроксилазы, приблизительно у 15–20% новорожденных с аномальным строением половых органов. Надпочечниковая недостаточность может также развиться у новорожденных с кариотипом 46,XY (например, StAR, CYP11A, HSD3B2, CYP17A1, NR5A1), но такое встречается редко. Необходим мониторинг гипогликемии, гипонатриемии и гиперкалиемии, но до манифестации электролитных изменений обычно проходит несколько дней. Все это время ребенок теряет натрий, но регулярный мониторинг — более чем достаточная мера, при которой ребенка можно оставить с матерью, если в остальном он здоров.

Половую принадлежность необходимо по возможности определить как можно раньше, но без принятия скоропалительных решений. Новорожденным, у которых неясен пол, нужна помощь специалистов с быстрой оценкой половых хромосом. В этот период предлагают использовать нейтральные термины, а не «пенис» или «клитор», и разговаривать, правильно употребляя слова, об их «ребенке» или «малыше», а не о «нем» или о «ней». Иногда родители имеют строгое предубеждение о ребенке, особенно если до родов им было сказано, что у них будет мальчик или девочка, или могут хотеть ребенка определенного пола, чтобы он соответствовал их представлению о структуре семьи. В случае принятия неправильного решения в дальнейшем может быть очень сложно и трамачично его изменить, поэтому очень важно с самого начала придерживаться здравого смысла [441].

https://t.me/medicina_free

Визуализирующие методы исследования полезны, но могут способствовать неразберихе в руках неквалифицированного специалиста. УЗИ или МРТ малого таза может продемонстрировать внутренние структуры, но рудимент матки, обычно обнаруживаемый у мальчиков с гипоспадиями, в части случаев путают с маткой, а лимфатические узлы — с тестикулами [224, 442]. Родителям необходимо знать ограничения этих тестов.

Цитогенетическое исследование и/или быстрое определение комплекта половых хромосом очень важны. Традиционно это исследование проводят с помощью флюоресцентной гибридизации *in situ* для маркеров X- и Y-хромосом (таких как SRY) (см. рис. 1.3), но в некоторых центрах в настоящее время выполняют количественную флюоресцентную полимеразную цепную реакцию ДНК. Соответствующие лаборатории следует информировать о срочности, и незамедлительно отправлять образцы. Желательно выявление/исключение мозаицизма, хотя иногда это исследование требует проведения полного скрининга культурированных клеток. Быстрое кариотипирование может помочь со следующими шагами в лечении и диагностике, и результат обычно доступен в течение 2 рабочих дней.

ПОДДЕРЖКА РОДИТЕЛЕЙ

Необходимо обеспечить родителям адекватную поддержку в течение первых дней, пока ожидаются результаты [438]. Может быть полезно обратить внимание родителей на тот аспект, что многие другие родители находятся в аналогичной ситуации каждый год, что доступны специалисты, обладающие знаниями и опытом, и что ситуация разъяснится через несколько дней. Родители нуждаются в информации о проводимых исследованиях и реальных сроках, когда будут доступны результаты. Их следует воодушевить, чтобы они задавали вопросы для обсуждения информации, которая неясна или сложна для восприятия. Иногда может помочь запись бесед, так как у семей появится возможность повторно прослушать информацию. Вопросы семьи и друзей о том, кто у них родился — мальчик или девочка, очень болезненны. Не существует единой стратегии, подходящей всем родителям, но многие ищут спасения в больнице и стараются отложить объявление пола до тех пор, пока ситуация не прояснится. Разумно попросить друзей ненадолго оставить их в покое и пообещать связаться в скором времени, чтобы рассказать о происходящем. Родителям часто помогает, если они могут конфиденциально поделиться с одним или двумя близкими друзьями или членами семьи; отцы иногда всецело заняты работой, а братья и сестры могут задавать вопросы и нуждаться в заботе. Было разработано несколько ресурсов, чтобы помочь родителям в этот период [443]. Кроме этого, важно, чтобы родители также занимались и собой.

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНАЯ КОМАНДА

Мультидисциплинарная (или междисциплинарная) команда включает специалистов с опытом в ведении НФП. Детский (или взрослый) эндокринолог играет центральную роль в команде при поддержке психолога, уролога и других медицинских работников (рис. 1.40) [3, 439, 444]. Структура и доступные виды экспертных решений варьируют в зависимости от центра. В регионах, где популяция географически разобщена, иногда необходима организация региональных или национальных сетей, чтобы предоставить помощь или связать специалистов разных центров между собой [например, сетевая группа Шотландские генитальные аномалии (Scottish Genital Anomalies)], со встречами, проводимыми в режиме телеконференции в большей степени, чем персонально [445]. Важно держать в курсе происходящего терапевта, оказывающего первичную помощь. Также для семей важно иметь четко определенные контактные координаты, если им необходимо задать дополнительные вопросы или неясна информация о дальнейших шагах в лечении.

https://t.me/medicina_free

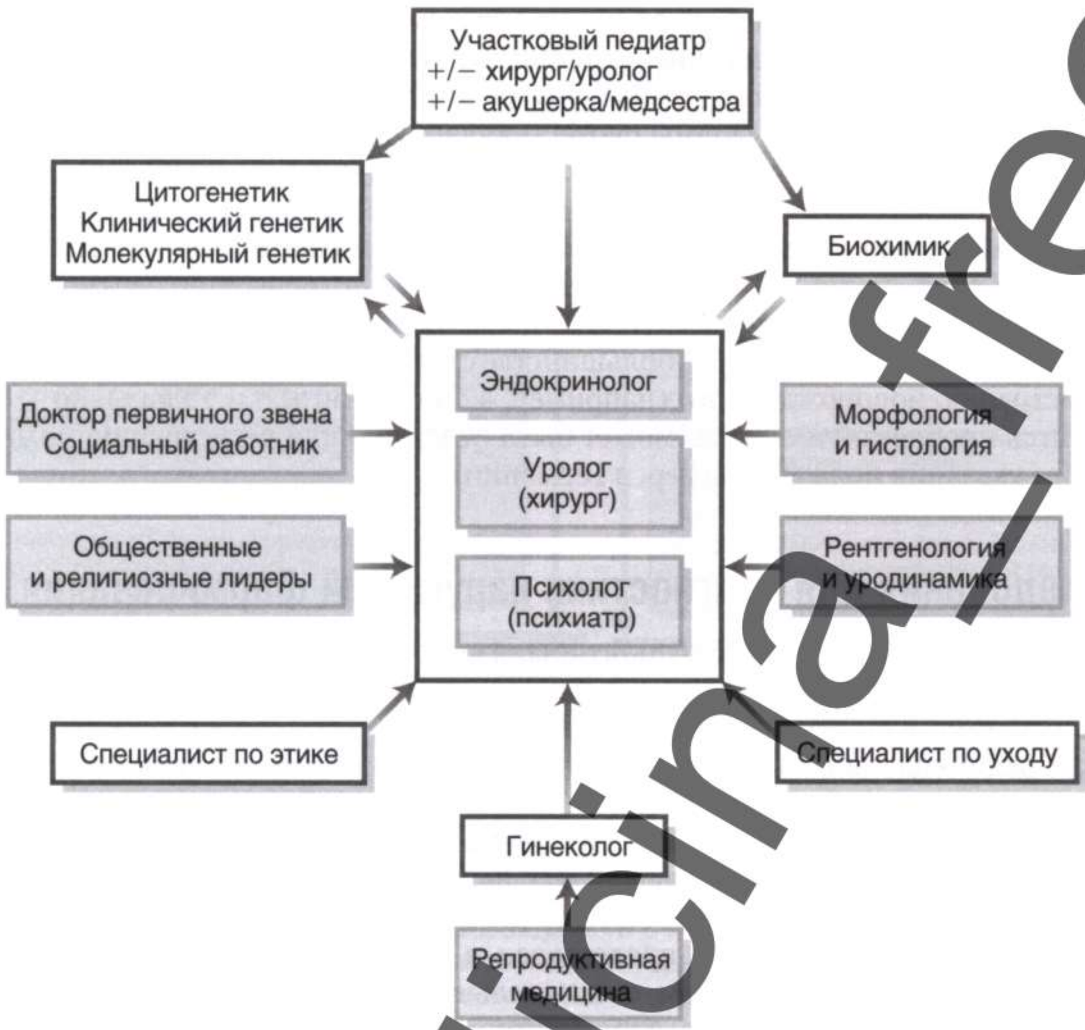


Рис. 1.40. Обзор мультидисциплинарной команды. [Из Brain C.E., Creighton S.M., Mushtaq I. et al. Holistic management of DSD // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24. P. 335–354. Использовано с разрешения Elsevier, Inc.]

ВЫБОР ПОЛОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

В западных странах большинство людей считают, что ребенка следует воспитывать как мальчика или девочку, хотя в некоторых ситуациях позднее ребенок может выбрать другой путь. Необходимо собрать достаточно информации, донести ее до родителей и дать разъяснения, чтобы они могли принять наилучшее для ребенка решение. Это следует по возможности делать как можно быстрее, но без скоропалительных решений. Кариотип сам по себе не делает человека мужчиной или женщиной, но он служит полезной стартовой точкой, позволяющей сфокусировать исследования и получить диагноз (см. классификацию НФП, табл. 1.3). Общей диагностической концепции обычно бывает достаточно для выбора пола, но более узкий специфичный диагноз может быть уточнен позднее. В рамках контекста кариотипа и диагноза важными пунктами для обсуждения становятся будущая половая идентификация ребенка; функционально-анатомические аспекты, такие как вероятная урологическое и сексуальное функционирование; сохранна ли эндокринная функция (в соответствии с выбранным полом); есть ли в будущем возможность деторождения; приемлем ли онкологический риск в случае оставления гонад. На многие из этих вопросов сложно найти ответ, и в некоторых ситуациях рационально провести дополнительные исследования, чтобы проинформировать родителей, но обычно выбор относительно прямолинеен и зависит от кариотипа. Особенно неоднозначные ситуации возникают у новорожденных с ограниченным развитием фаллоса и кариотипом 46,XY, у кото-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

рых потенциально возможен ответ на терапию тестостероном (например, дефицит 17β-ГСД, 5α-редуктазы, частичная дисгенезия яичек и НФП, ассоциированные с SF1), или когда возможны смешанные внутренний и внешний фенотипы (например, 45,X/46,XY или различные формы овотестикулярных НФП). Раньше больше внимания уделяли половым органам, и существовала тенденция воспитывать некоторых детей с маленьким фаллосом как девочек. Недавно появилась тенденция воспитывать большее количество детей с кариотипом 46,XY как мальчиков и учитывать другие аспекты ребенка, такие как вероятность половой идентификации, возможная фертильность и эндокринная функция [357]. Иногда для этих пациентов может быть важным культурное влияние [446]. В большинстве стран существует ограничение времени на регистрацию новорожденного (например, 42 дня в Англии и Уэльсе), но это редко становится проблемой и обычно может быть отложено или регистрацию можно провести без указания пола (например, в Германии).

Исследования для диагностики нарушений формирования пола

Как только будет получен результат анализа половых хромосом, можно провести серию исследований для уточнения диагноза или более тщательной оценки мочеполовой анатомии и функционирования в будущем [2, 439]. Очень сложно разработать жесткие рекомендации по обследованию, так как локальная доступность исследований значительно различается по всему миру [447]. Подробности некоторых наиболее часто используемых исследований для диагностики НФП продемонстрированы в табл. 1.21, а потенциальные исследования на основании кариотипа — на рис. 1.41. Важно оценивать, какова может быть вероятность специфического диагноза. Обзор диагнозов, обсуждаемых нами, представлен в табл. 1.19, но в мире в регионах с большим генетическим родством относительная распространенность рецессивных состояний, таких как ВДКН, выше. Также могут существовать «горячие точки» специфических диагнозов вследствие эффекта основателя (например, 5α-редуктаза в Доминиканской Республике), поэтому важно знать местную распространенность конкретных состояний. Генетическое исследование более широко доступно и иногда позволяет избежать инвазивных тестов или пролонгированной эндокринной стимуляции, но оно обладает некоторыми недостатками, которые освещены далее [300].

Согласно нашему опыту, приблизительно 10–15% направляемых новорожденных имеют хромосомные НФП (обычно 45,X/46,XY), и им нужен индивидуальный подход [3, 215]. Он включает оценку анатомии и функционирования гонад наряду со скринингом на возможные ассоциированные с СТ состояния (например, состояние почек и сердца) (см. рис. 1.41). Иногда для оценки анатомии и уточнения характеристик гонад, а также гистологических исследований в ранние сроки проводят исследование под анестезией и лапароскопию.

Приблизительно 20–25% имеют кариотип 46,XX. У большинства этих малышей дефицит 21-гидроксилазы, хотя другие редкие формы ВДКН, овотестикулярные НФП и клиторомегалия ассоциированы с наблюдаемым ППС. Половые органы имеют различный внешний вид. Иногда у ребенка может быть клитор, который действительно гипертрофирован (табл. 1.22), или слегка увеличен, или с гипертрофированной кожной складкой. Однако любого ребенка с кариотипом 46,XX нужно рассматривать как имеющего риск надпочечниковой недостаточности, пока не доказано обратное. Следует мониторировать электролиты сыворотки крови и проводить тесты, подтверждающие или отвергающие диагноз, в соответствии с местными правилами и возможностями (такие, как 17-гидроксипрогестерон, базальный и стимулированный кортизол, АКТГ, активность ренина плазмы крови и стероидный профиль мочи). Результаты могут быть неточными до 3 дней жизни при использовании традиционных методов,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

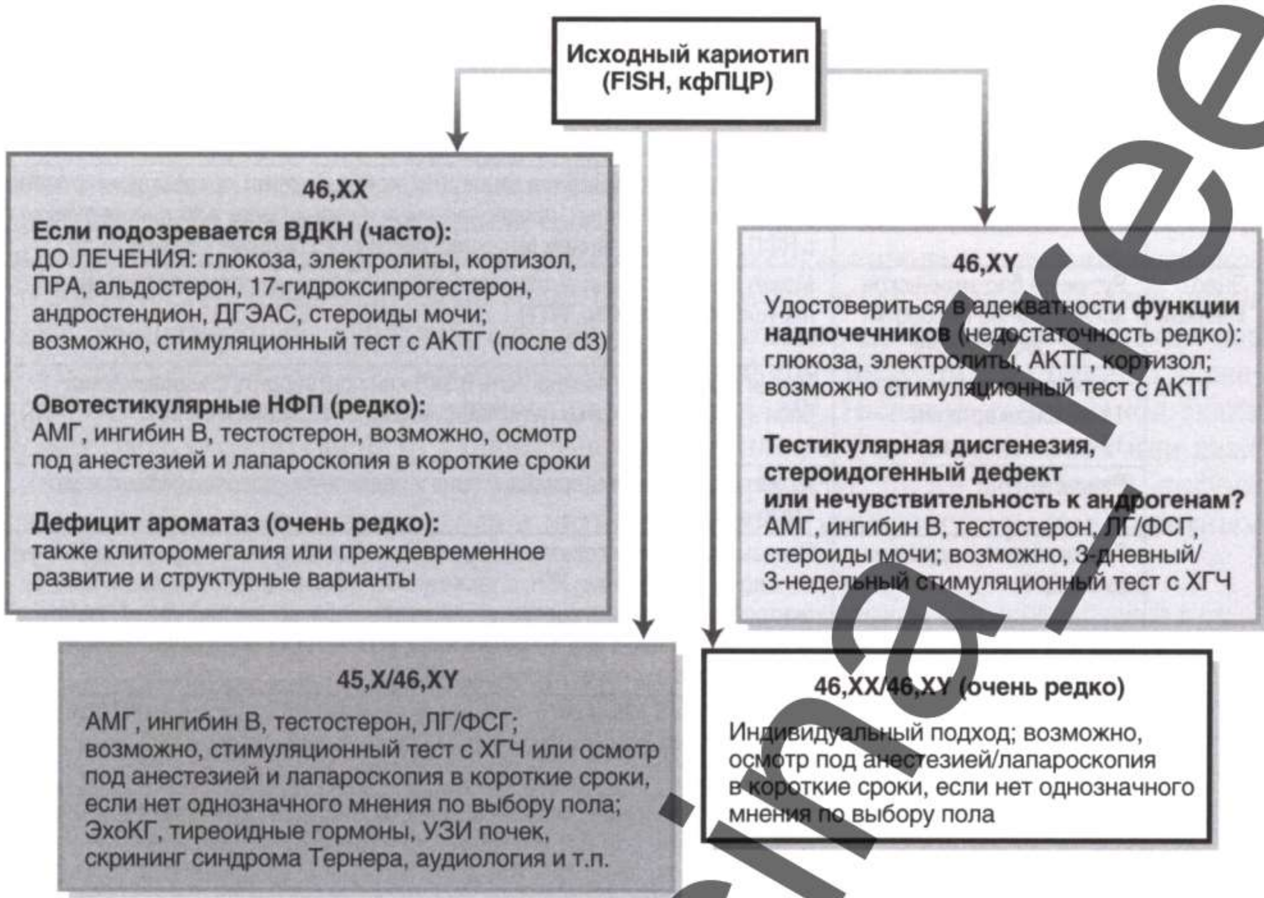


Рис. 1.41. Обзор возможных находок у новорожденного с неправильными половыми органами или нарушением формирования пола (НФП) после проведения кариотипирования и оценки набора половых хромосом. АКТГ — адренокортикотропный гормон; АМГ — антимюллеров гормон; ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат; ЭхоКГ — эхокардиография; FISH — метод флюоресцентной гибридизации *in situ*; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПРА — активность ренина плазмы крови; кфПЦР — количественная флюоресцентная полимеразная цепная реакция; УЗИ — ультразвуковое исследование

Таблица 1.21. Возможные исследования при нарушениях формирования пола

Подход	Тест	Применение
Генетический	Флюоресцентная гибридизация *in situ** (X- и Y-специфичные пробы)	Быстрый анализ набора половых хромосом в клетках
	Количественная флюоресцентная полимеразная цепная реакция*	Быстрый анализ сигнала половых хромосом в ДНК
	Кариотипирование*	Анализ половых хромосом и аутосом в клетках с возможностью поиска мозаицизма, благодаря скринингу множества клеток, а также выявления больших делеций, дупликаций и сбалансированных транслокаций
	Метод сравнительной геномной гибридизации или однонуклеотидный микроматричный анализ	Анализ хромосомного сигнала в геноме с возможностью выявить меньшие мутации с изменением числа нуклеотидов, но несбалансированные транслокации, с использованием ДНК
	Мультиплексная, зависимая от лигирования зондовая амплификация	Анализ изменений специфических экзонов или целых генов на предварительно подготовленной панели проб, таких как гены, ассоциированные с НФП, с использованием ДНК
	Анализ одного гена	Секвенирование по Сэнгеру и анализ индивидуальных генов, которые на основании частоты, клинических и биохимических изменений наиболее вероятно становятся причиной НФП (например, *CYP21A2*)

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Подход	Тест	Применение
	Сиквенс таргетной панели	Анализ большого количества известных генов, приводящих к НФП, с использованием высокоэффективного секвенирования ДНК
	Сиквенс всего экзома	Анализ всех кодирующих экзонов ДНК, который может продемонстрировать изменения в известных, предполагаемых и новых генах, ассоциированных с НФП, с использованием высокоэффективного секвенирования
Эндокринный	Рутинное биохимическое исследование сыворотки крови*, анализ мочи*	Может подтвердить сольтеряющий криз или ассоциированное почечное нарушение (например, WT1)
	17-гидроксипрогестерон*, 11-дезоксикортизол, 17-гидроксипрегненолон	Может помочь диагностировать ВДКН или подтвердить специфический блок в надпочечниковых путях биосинтеза, относящийся к НФП
	Ренин, АКТГ	Может показать сольтеряющий криз и первичную надпочечниковую недостаточность
	Тестостерон*, андростендион, ДГТ	Показывает степень синтеза андрогенов и соотношение андрогенов базально и после стимуляции ХГЧ, а также может помочь диагностировать блок в синтезе андрогенов в соответствии со специфическим диагнозом (например, дефицит 17β-ГСД, 5α-редуктазы); может также подтвердить секрецию андрогенов при овотестикулярных НФП
	Гонадотропины	Может выявить лежащий в основе заболевания блок стероидогенеза или нечувствительность к андрогенам (ЛГ) или нарушение функции клеток Сертоли (ФСГ)
	АМГ, ингибин В	Может быть полезным маркером целостности тестикулы: АМГ определяется в течение всего детства, его количество снижено при дисгенезии тестикул или отсутствует при стеках гонад или анорхизме; уровень АМГ может быть высоким при СНА или сниженном синтезе андрогенов вследствие дефектов стероидогенеза; АМГ может помочь подтвердить наличие тестикулярной ткани при овотестикулярных НФП с кариотипом 46,XX
	Стероиды мочи методом ГХ-МСМ	Может быть использован для диагностики специфических дефектов стероидогенеза в период новорожденности (например, дефицит 21-гидроксилазы, 11β-гидроксилазы, 3β-ГСД, Р450-оксидоредуктазы, 17α-гидроксилазы); может подтвердить дефицит 5α-редуктазы лишь после 3–6 мес жизни
	Динамические тесты: стимуляция АКТГ	Используют для оценки стрессорного ответа надпочечников (количественно); возможно проведение вместе с определением концентраций стероидных метаболитов или исследованием стероидов в моче после стимуляции с целью анализа соотношения метаболитов (диагностически)
	Стимуляция ХГЧ	Используют в коротком (3 дня) или пролонгированном (3 нед) формате для оценки синтеза андрогенов (количественно) и путей биосинтеза андрогенов (диагностически); также можно применить для оценки наличия тестикулярной ткани (например, анорхизм, овотестис), хотя в настоящее время исходно чаще используют АМГ
	ФСГ-стимуляция	Используют редко для исследования наличия овариальной ткани с измерением ответа ингибина А и эстрадиола
Радиологический	УЗИ органов брюшной полости, малого таза и почек*	Может определить размер, структуру и местоположение гонад, особенно тестикул, наличие мюллеровых структур и ассоциированные изменения (такие, как размер и аномалии почек)
	МРТ	Иногда используют для оценки внутренних структур, особенно у подростков
	Цистоуретроскопия, синография**	Может уточнить структуру мочевого пузыря, влагалища и общего синуса
Хирургический	Лапароскопия	Может подтвердить наличие внутренних структур, таких как гонады и мюллеровы структуры, методом прямой визуализации
	Биопсия гонад	Может быть использован для подтверждения природы гонад, особенно если есть подозрение на дисгенетичные тестикулы или овотестис

* Указывает исследования выбора, результаты которых можно получить в течение нескольких дней. Изображения кариотипирования методом G-бэндинга и анализа методом флюоресцентной гибридизации *in situ* см. на рис. 1.3.

** Синография — рентгенография венозных синусов.

Примечание. ГХ-МСМ — газовая хроматография — масс-спектрометрия.

https://t.me/medicina_free

хотя метод жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии весьма полезен при его доступности [448, 449]. Стероидную заместительную терапию можно начинать, как только станет ясен диагноз, а также взято достаточно дополнительных образцов. Следует отметить, что уровень 17-гидроксипрогестерона может быть умеренно повышен и при других формах ВДКН (таких, как дефицит 11β-гидроксилазы, 3β-ГСД, POR), и в таких ситуациях могут быть полезны исследования промежуточных продуктов стероидогенеза (например, 11-дезоксикортизола, 11-дезоксикортикостерона) и стероидного профиля мочи [314]. Если все исследования надпочечников дали отрицательный результат, следует рассматривать редкие диагнозы, такие как овотестикулярные НФП с кариотипом 46,XX и дефицит ароматаз, и провести исследование на АМГ для поиска тестикулярной ткани [439]. Наличие овариальной ткани может быть сложно оценить в период новорожденности без лапароскопии или даже биопсии. Фолликулы можно случайно заметить при УЗИ, также может дать информацию подъем уровня эстрадиола и ингибина А после стимуляции рекомбинантным ФСГ, но такие тесты проводят редко [187].

Таблица 1.22. Антропометрические измерения наружных половых органов (среднее значение ± стандартное отклонение)

Популяция	Возраст	Длина выпрямленного пениса или клитора, см	Ширина пениса или клитора, см	Объем тестикулы (мл) или длина промежности
Представители мужского пола				
США	30 нед гестации	2,5±0,4		
США	Доношенные	3,5±0,4	1,1±0,1	0,52 (медиана)
Япония	До 14 лет	От 2,9±0,4 до 8,3±0,8		
Австралия	24–36 нед гестации	2,27 + (0,16 срок гестации)		
Китай	Доношенные	3,1±0,3	1,07±0,09	
Индия	Доношенные	3,6±0,4	1,14±0,07	
Северная Америка	Доношенные	3,4±0,3	1,13±0,08	
Европа	10 лет	6,4±0,4		От 0,95 до 1,20
Европа	Взрослые	13,3±1,6		От 16,5 до 18,2
Представители женского пола				
США	Доношенные	4,0±1,24 мм	3,32±0,78 мм	
США	Взрослые, нерожавшие	15,4±4,3 мм		
США	Взрослые	19,1±8,7 мм	5,5±1,7 мм	31,3±8,5 мм

Примечание. Из Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A. Consensus statement on management of intersex disorders // Arh Dis Child. 2006. Vol. 91. P. 554–562. Использовано с разрешения.
Данные из Cheng P.K., Chanoine J.P. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? // Horm. Res. 2001. Vol. 55, N 6. P. 278–281; Feldman K.W., Smith D.W. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants // J. Pediatr. 1975. Vol. 86, N 3. P. 395–398; Fujieda K., Matsuura N. Growth and maturation in the male genitalia from birth to adolescence. II. Change of penile length // Acta. Paediatr. Jpn. 1987. Vol. 29, N 2. P. 220–223; Lloyd J., Crouch N.S., Minto C.L. et al. Female genital appearance: «normality» unfolds // BJOG. 2005. Vol. 112, N 5. P. 643–646; Oberfield S.E., Mondok A.S., Hahrivar F. et al. Clitoral size in full-term infants // Am. J. Perinatol. 1989. Vol. 6, N 4. P. 453–454; Schonfield W.A., Beebe G.W. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity // J. Urol. 1942. Vol. 48. P. 759–777; Tuladhar R., Davis P.G., Batch J., Doyle L.W. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants // J. Paediatr. Child Health. 1998. Vol. 34, N 5. P. 471–473; Verkauf B.S., Von Thron J., O'Brien W.F. Clitoral size in normal women // Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 80, N 1. P. 41–44; Zachmann M., Prader A., Kind H.P. et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies // Helv. Paediatr. Acta. 1974. Vol. 29, N 1. P. 61–72.

https://t.me/medicina_free

Согласно нашему опыту, наиболее распространенный фенотип у новорожденного 46,XY, который определяют приблизительно у 60% малышей. У этих детей возможен целый спектр состояний, включая различные формы частичной тестикулярной дисгенезии, нарушения синтеза и действия андрогенов, или другие диагнозы, такие как тяжелая пеноскротальная гипоспадия неизвестного генеза или синдромы, ассоциированные с НФП. В некоторых ситуациях диагноз может влиять на принятие решений. К примеру, некоторые клиницисты будут рекомендовать воспитывать ребенка с дефицитом 5α-редуктазы в мужском поле и применять крем с ДГТ, в то же время ребенка с резистентностью к андрогенам, приводящей к более тяжелой форме СЧНА, скорее всего, будут воспитывать как девочку. Основное обследование малыша с кариотипом 46,XY может включать кариотипирование или исследование фрагментов для выявления хромосомных нарушений (например, делеция 9q, делеция 10p, дупликация Xp21) и базальную оценку сохранности яичек (например, АМГ, андрогены) [2, 145]. Надпочечниковые нарушения встречаются, но редко. Большинство детей с полным блоком синтеза стероидов (например, StAR, CYP11A1) не имеют неправильно сформированных половых органов, а фенотипически выглядят как девочки с сольтеряющими кризами, и кариотип 46,XY обнаруживают значительно позднее. Неправильно сформированные половые органы при рождении могут быть признаком частичных дефектов ферментов стероидогенеза высокого уровня (например, парциальная недостаточность StAR, CYP11A1) или частичной недостаточности 17α-гидроксилазы (CYP17A1), так же как классические проявления дефицита 3β-ГСД 2-го типа или дефицита P450-оксидоредуктазы (POR). В настоящее время неясно, проводить ли тщательное исследование функций надпочечников у всех мальчиков с НФП и кариотипом 46,XY, но состояние надпочечников необходимо по крайней мере уточнять. Дополнительные диагностические тесты включают базальное исследование андрогенов (ДГЭА, андростендиона, тестостерона, ДГТ) и в ходе кратковременной и длительной стимуляции ХГЧ [450]. Анализ соотношения промежуточных продуктов может быть полезен при диагностике специфических блоков, особенно дефицита 17β-ГСД (соотношение тестостерон/андростендион часто оказывается меньше 0,8) и дефицита 5α-редуктазы (соотношение тестостерон/ДГТ часто >10:20) [313]. Однако эти методы могут быть неточными в первые дни жизни, если выполнены не с использованием жидкостной хроматографии/тандемной масс-спектрометрии, и диагностика дефицита 5α-редуктазы в течение первого месяца жизни по соотношению андрогенов или стероидному профилю мочи может быть затруднительной, возможно, из-за других путей и изоферментов, влияющих на результаты [314].

Проявления в детстве

НФП может быть случайно обнаружено в детские годы. Иногда родитель впервые замечает особенности наружных половых органов в детстве или обнаруживает припухлость в паховой области, которая впоследствии оказывается яичками у ребенка с кариотипом 46,XY. В небольшой доле случаев паховых грыж у девочек обнаруживают тестикулы, наиболее часто вследствие СПНА. Иногда в детстве впервые выявляют ассоциированные состояния. К примеру, у некоторых мальчиков с пеноскротальной формой гипоспадии развиваются абдоминальные опухоли вследствие опухоли Вильмса и обнаруживают, что у них синдром Дени–Дреша (*WT1*).

Проявления у подростков

Другой традиционный временной период, когда выявляются НФП, — подростковый возраст. Молодые люди с кариотипом 46,XY имеют три следующих варианта

https://t.me/medicina_free

манифестации: (1) девочка с вирилизацией в период полового созревания; (2) девочка без полового созревания; (3) девочка с первичной аменореей [2]. Хотя ситуация не такая острая, как в отношении новорожденного, настолько же важны осторожность и тактичность в подходе к подростку, так как ему известно о ситуации, он знает, что родители в курсе проблемы. Кроме того, он должен принимать решения и давать согласие на предлагаемую терапию.

Состояния, обычно ассоциированные с вирилизацией в период полового созревания, — дефицит 5α-редуктазы 2-го типа и 17β-ГСД 3-го типа. Альтернативные диагнозы включают мутации SF1 (*NR5A1*) [451] или в случаях, когда предшествующая клиторомегалия была пропущена при парциальной дисгенезии гонад, синдроме частичной нечувствительности к андрогенам и овотестикулярных НФП. Обычно диагностика относительно проста и основана на исследовании соотношения андрогенов, стероидных профилей мочи (если это возможно, для дефицита 5α-редуктазы) и в некоторых ситуациях на генетическом тестировании [2]. Лучше избегать дальнейшей стимуляции в ходе тестов с ХГЧ. Есть предложение блокировать половое созревание на несколько месяцев антиандрогенными препаратами и аналогами ГнРГ с целью получения генетического диагноза и времени на обсуждение ситуации с молодым человеком и семьей.

Ценность мультидисциплинарного подхода бесспорна, и вклад опытного психолога или эксперта по гендерной медицине становится ключевым. Часть молодых людей с дефицитом 5α-редуктазы выберут смену женского пола на мужской. Есть сообщения, что некоторые девушки с дефицитом 17β-ГСД также желают поменять пол [168, 169]. Многие девушки с этими состояниями хотят остаться в женском поле и удалить гонады. В дальнейшем для индуцирования полового созревания потребуется назначение эстрогенов. Получение информации, возможность ею делиться и психологическая поддержка через какой-то период времени позволят удостовериться, что молодой человек правильно выбрал свое будущее.

Другое проявление в подростковый период — девушка без каких-либо признаков полового созревания. Хотя эта ситуация может представлять много диагнозов у девушки с кариотипом 46,XX (например, выраженная задержка полового созревания, гипогонадотропный гипогонадизм или первичная овариальная недостаточность) или с СТ (45,X), в редких случаях это также может быть проявлением у девушки с кариотипом (46,XY) и полной дисгенезией гонад (яичек) или дефицитом 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы. При полной тестикулярной дисгенезии (иногда называют синдромом Суайра) присутствует незрелая матка, которую может быть сложно увидеть даже при проведении МРТ, но она станет заметна после терапии эстрогенами (скрытая матка) [452]. Обычно присутствуют стреки или дисгенетичные гонады, в целом есть высокий опухолевый риск. В основе может лежать перечень генетических состояний (см. табл. 1.6), но в настоящее время причину выявляют редко. Половое созревание обычно индуцируют эстрогенами, которые нужны длительно, а гонады удаляют в свете опухолевого риска. И наоборот, у девочек с кариотипом 46,XY и дефицитом 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы нет матки. Блок стероидогенеза в надпочечниках может быть ассоциирован с артериальной гипертензией и гипокалиемией, что способно приводить к аритмии, это редкий, но очень важный для рассмотрения диагноз. Необходимо лечение эстрогенами, а гонады обычно удаляют.

Третий вариант типичного проявления — первичная аменорея у девочки с продвинутой стадией полового созревания. Кариотипирование и УЗИ органов малого таза служат полезными первыми исследованиями [2]. Наиболее вероятный диагноз — форма агенезии матки, такая как синдром Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера, если кариотип 46,XX, и СПНА, если кариотип 46,XY. У девушек с СПНА часто снижено подмышечное и лобковое оволосение. Подробное обсуждение лечения этих состояний проведено в этой главе ранее.

https://t.me/medicina_free

Проявления у взрослых

Иногда НФП могут быть впервые выявлены во взрослом возрасте. Примеры включают легкие изменения в НФП-генах, ассоциированные с мужским фактором бесплодия или овариальной недостаточностью (например, *NR5A1*), такими состояниями, как СПМП, когда структуры, подобные матке, случайно обнаруживают у мужчины или когда человек с более типичной формой НФП впервые предстает перед медицинскими работниками, иногда после переезда из сельского района в большой город или из одной страны в другую.

Информирование, переход во взрослую сеть

Информирование (обеспечение информацией) — важная часть обучения людей по вопросам, касающимся их состояния, и формирование понимания и взгляда на будущее. Раньше вокруг НФП было много секретов, но большинство исследователей поддерживают информирование пациента через какое-то время, в соответствии с возрастом [453]. Иногда родители нуждаются в существенной помощи в том, как жить с существующими вопросами и переживаниями, и психологическая поддержка важна для того, чтобы они свободно обсуждали эти вопросы со своим ребенком [438, 454, 455]. Обучение — продолжающийся процесс, и понимание меняется по мере когнитивного развития ребенка [453]. Различные семьи могут предпочитать разные стратегии, но обычно хорошо работает готовность к открытому диалогу при любой возможности. Иногда психолог или детский эндокринолог может предоставлять информацию на основных этапах и поддерживать семью в получении дополнительных знаний или отвечая на вопросы по мере того, как они появляются.

Передача наблюдения молодых людей из педиатрической сети во взрослую очень важна [456, 457]. Часто детский эндокринолог индуцирует половое созревание до перехода к взрослому эндокринологу, но может быть полезно на более ранней стадии вовлекать в работу с пациенткой гинеколога, чтобы подросток мог построить с врачом доверительные отношения. В детстве и позднее любые осмотры половых органов следует проводить только при необходимости. В идеале это должен делать опытный специалист, который будет длительно участвовать в лечении пациента. Следует избегать фотографирования без крайней необходимости и проводить подобные действия только с согласия пациента.

Чем больше молодых людей передают во взрослую сеть, тем более очевидной становится потребность в центрах, объединяющих специалистов по НФП у взрослых. В команду все еще входят эндокринолог, психолог, уролог и гинеколог, но радиолог также может быть важным членом команды, особенно при обсуждении молодых людей с сохраненными гонадами и сложной анатомией. Многопрофильные клиники, в которых доступны все члены команды, удобны и снижают количество визитов в стационар и время отрыва от работы. Основные аспекты длительного лечения при НФП включают заместительную гормональную терапию, костное здоровье, сексуальную активность, нюансы отношений, урологические аспекты, психологический комфорт и другие факторы, которые влияют на качество жизни в целом [458–460]. В настоящее время появляются новые данные по последствиям, влияющим во взрослом возрасте на медицинские аспекты и качество жизни (см. далее).

Группы поддержки и информирование

Группы поддержки могут также играть очень важную роль в предоставлении дополнительной информации для взрослых с НФП и в объединении членов сообщества

https://t.me/medicina_free

[461]. В нескольких странах существуют хорошо организованные группы по общим вопросам НФП, а также специфическим состояниям, таким как ВДКН и СНА. К примеру, Accord Alliance (США), фонд CARES (США), living with CAH (Великобритания), группа поддержки Androgen Insensitivity Support Group (AISSG) (Великобритания) и GrApSIA (Испания). Все больше необходимой информации о НФП становится доступно через Интернет, такой как биология НФП [462], помощь семьям [например, «dsdfamilies» (НФП-семьи)] [443, 463] и информация для молодых людей об НФП [например, «dsdteens» (НФП-подростки)] [464]. Полезно объяснять молодым людям и семьям, как искать информацию, потому что общие термины, такие как «пол», могут привести ко множеству ненужных просмотров.

Генетическое тестирование при нарушениях формирования пола

Генетическое тестирование может играть важную роль в подтверждении конкретного диагноза, при консультировании пациентов и их семей о возможности поражения других членов семьи. Объясняют необходимость поиска ассоциированных проявлений, в некоторых ситуациях предоставляют рекомендации по таким вопросам, как возможная половая идентификация, эндокринные функции и опухолевый риск [299]. Данные конкретного генетического анализа могут дать ощущение завершения поиска и нивелировать неуверенность, но могут стать и причиной беспокойства, если причины не найдены или обнаружена случайная генетическая информация. Пациенты и их семьи должны иметь четкую информацию, для чего проводят генетическое тестирование и каковы могут быть потенциальные риск и преимущество. Генетическое тестирование может быть дорогим или недоступным либо неосуществимым на местном уровне, особенно в рамках больничного обследования [299].

Методы генетического анализа хромосом и отдельных генов с появлением новых технологий быстро меняются. В некоторых центрах метод флюоресцентной гибридизации *in situ* для определения половых хромосом заменен на количественную флюоресцентную полимеразную цепную реакцию, а микроматричный анализ или сравнительную геномную гибридизацию, основанную на матричном методе, используют вместо или в дополнение к традиционному кариотипированию. Эти технологии дают возможность обнаружить значительно меньшие вариации количества копий, чем традиционное кариотипирование методом G-бэндинга, но не выявляют сбалансированные транслокации и могут пропустить мозаицизм на низком уровне. Множественная лигазно-зависимая амплификация — метод выявления специфических вариаций числа копий в известных НФП-генах (например, дупликация *NR0B1* или потеря экзонов других генов), которые слишком малы, чтобы быть обнаружены матричным методом.

Анализ отдельных генов также меняется с разработкой методов секвенирования следующего поколения. Традиционно индивидуальные гены-кандидаты для заболевания были амплифицированы в полимеразной цепной реакции и подвергались секвенированию Сангера. Этот метод относительно высокозатратный по времени и дорогостоящий, но иногда доступен как клинически одобренное исследование. Прямое секвенирование все еще остается методом выбора, когда благодаря биохимическим исследованиям есть известный ген-кандидат (например, *HSD17B3, SRD5A2*), особенно когда присутствие псевдогена может затруднять проведение секвенирования (например, *CYP21A2*) [299]. Новые методы включают секвенирование панелей генов, относящихся к НФП, с одновременным использованием методов секвенирования следующего поколения или секвенированием всего экзома либо даже всего генома [465, 466]. Эти методы могут предоставить высокоточные результаты, но все

https://t.me/medicina_free

еще остаются дорогостоящими, генерируют большое количество данных (включая «второстепенные» данные для других генов, которые могут быть или не быть нужны) и все еще остаются практически единственным возможным инструментом исследования. Однако положительные находки можно подтвердить целенаправленным клиническим обследованием, способным дать полезную информацию для семьи и врача.

Благодаря преимуществам генетики и растущему пониманию, что НФП может быть проявлением многих хорошо известных синдромов, клинический генетик способен стать очень полезным членом мультидисциплинарной команды, особенно когда ребенку необходимо выявление дополнительных симптомов или семья нуждается в консультации о генетическом тестировании и важности каких-либо результатов.

Опухолевый риск при нарушениях формирования пола

У пациентов с НФП есть риск малигнизации гонад, но распространенность может значительно варьировать в зависимости от лежащего в основе диагноза (табл. 1.23). В целом дисгенетичные гонады (содержащие половые клетки) имеют больший риск предопухолевых и опухолевых изменений, чем стреки, особенно если они расположены интраабдоминально. Эти изменения изначально бывают интратубулярной неоплазией герминативных клеток/карциномой *in situ*, но могут прогрессировать до гонадобластомы или другой злокачественной опухоли. Манифестация наиболее веро-

Таблица 1.23. Риск малигнизации половых клеток в зависимости от диагноза

Группа риска	Нарушение	Риск малигнизации, %	Рекомендуемые действия	Число исследований	Число пациентов
Высокий	ДГ* (+Y)** интраабдоминально	15–35	Гонадэктомия***	15	350
	Синдром парциальной нечувствительности к андрогенам, гонады не в мошонке	50	Гонадэктомия***	2	24
	Синдром Фрейзера	60	Гонадэктомия***	1	15
	Синдром Дени–Дреша (+Y)	40	Гонадэктомия***	1	5
Средний	СТ (+Y)	12	Гонадэктомия***	11	43
	17β-ГСД	28	Наблюдательное ожидание	2	7
	ДГ (+Y)** в мошонке	Неизвестно	Биопсия**** и облучение?	0	0
	Синдром парциальной нечувствительности к андрогенам, гонады в мошонке	Неизвестно	Биопсия**** и облучение?	0	0
Низкий	СПНА	2	Биопсия**** и?	2	55
	Овотестикулярные НФП	3	Удаление ткани тестикулы	3	426
	СТ (–Y)	1	Ничего	11	557
Нет?	5α-редуктаза	0	Не решено	1	3
	Гипоплазия клеток Лейдига	0	Не решено	1	2

* Дисгенезия гонад (ДГ), включая нарушения, не перечисленные далее, 46,XY, 45X/46XY, смешанные, частичные и полные.

** Позитивные по региону GBY, включающему ген *TSPY*.

*** На момент диагностики.

**** В период полового созревания, когда можно найти по крайней мере 30 семявыносящих канальцев, преимущественно диагноз основывается на ОСТ3/4-иммуногистохимии 17β-ГСД.

Примечание. Воспроизведено с разрешения Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. Consensus statement of intersex disorders // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 91. P. 554–562.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ятна во время или после периода полового созревания, но отсроченные данные по динамике этих изменений недоступны [22, 359]. Риск при нарушениях стероидогенеза значительно ниже, но не ничтожный, и другие опухоли, такие как Сертоли-клеточные аденомы, распространены при СПНА. Стандартные циркулирующие опухолевые маркеры (например, α-фетопротеин, β-ХГЧ, лактатдегидрогеназа) и визуализирующие исследования не очень чувствительны в отношении выявления опухолей на раннем этапе, хотя микрокальцификаты могут быть одним из ранних признаков. Проходят исследования новых сывороточных биомаркеров, таких как микроРНК (например, miR371-3/367) [359].

Хирургические подходы и нарушения формирования пола

Хирургические подходы к НФП были ранее приняты как стандартное лечение, но в настоящее время идет гораздо большее обсуждение необходимости и времени проведения хирургического вмешательства [467]. Некоторые процедуры функционально важны (например, для предотвращения гематокольпоса, а также если есть скопление мочи или высокий риск опухоли), в то же время такие как операции по уменьшению клитора можно рассматривать как косметические. Некоторые специалисты верят, что раннее хирургическое лечение может иметь преимущества, так как ткани проще оперировать и они лучше заживают, в то же время другие считают, что хирургическое вмешательство следует отложить до того времени, когда ребенок сможет принимать участие в принятии решения и даче согласия [468, 469]. Психологические последствия таких решений могут быть значительными. Некоторые родители испытывают большой стресс от внешнего вида половых органов своего ребенка [470]. Проведение раннего хирургического вмешательства с целью нормализации внешнего вида способно помочь некоторым родителям чувствовать себя более комфортно, но ребенок может позже сожалеть о таком решении, особенно если это уменьшит чувствительность или потребуются повторные хирургические вмешательства. С другой стороны, воспитание ребенка с бросающимся в глаза неправильным строением наружных половых органов защищает права ребенка на физическую неприкосновенность, но требует очень позитивного родительского подхода и поддержки. До сих пор неизвестно, насколько хорошо молодые люди справляются с этими ситуациями, когда вырастают.

По поводу ребенка с неправильным строением наружных половых органов, воспитываемого в женском поле, родителям необходимо всестороннее обсуждение по всем вопросам. У малышки с ВДКН часто происходит ожидаемое уменьшение размера увеличенного клитора вскоре после снижения уровня андрогенов благодаря подавлению надпочечников, или клитор может стать менее выдающимся по мере роста ребенка, поэтому необходимо время, и родителям не следует «бросаться» в хирургию, чтобы «зафиксировать» внешний вид [468]. Нужна психологическая поддержка при столкновении с такими проблемами, как смена подгузников, и во многих ситуациях хирургическое вмешательство можно расценить как ненужное. Исследования исходов, включавшие оценку чувствительности половых органов и сексуальную функцию у женщин с ВДКН, показали нарушения, ассоциированные с предшествующими феминизирующим операциям на половых органах [469, 471]. Хотя хирургические протоколы изменились, и теперь лечение проводят с бо́льшим акцентом на сохранение иннервации, эти данные оказали влияние на решения, принимаемые в период младенчества и детства, по поводу хирургического лечения таких состояний, как ВДКН, и ожидаются данные по отсроченным исходам новых методов лечения. В целом принято, что клиторопластику нужно оставить только для наиболее тяжелых форм клиторомегалии, и во многих ситуациях хирургию

https://t.me/medicina_free

влагалища откладывают до периода после полового созревания. Отсроченные исходы процедур по вагинальной реконструкции, выполненных до периода полового созревания по поводу различных состояний (например, ВДКН, СНА, смешанная дисгенезия гонад, персистирующая клоака), позволяют предположить, что частоту осложнений можно снизить при проведении хирургического лечения в более позднем возрасте [468, 469, 471]. Во взрослом возрасте длину влагалища при таких состояниях, как СПНА и синдром Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера, можно нормализовать путем лечения с использованием только дилататора [355]. Часто предпочитают альтернативные вагинопластике процедуры, такие как метод Векчиетти (Vecchietti).

Пациенты с НФП, воспитанные в мужском поле, обычно проходят хирургическое лечение для коррекции гипоспадии и орхидопексии неопустившихся яичек. Пластику гипоспадии обычно планируют на период между 6 и 18 мес жизни. Часто необходимо несколько процедур. На плечи хирурга ложится обязанность составить план лечения для родителей и удостовериться, что у них реалистичные ожидания [472]. Многие мальчики с тяжелой гипоспадией проходят хирургическое лечение в раннем периоде, так как проведение этих процедур в подростковом возрасте может быть более сложным, но данных для оптимального выбора времени недостаточно [473]. Необходимо открытое обсуждение с родителями, а позднее и с ребенком, и мальчики могут нуждаться в большей помощи в подростковом возрасте, чем им обычно предоставляется.

Тема гонадэктомии, запланированной до периода полового созревания у пациентов с кариотипом 46,XY, воспитанных в женском поле, для предотвращения вирилизации, а также у некоторых с НФП, чтобы избежать малигнизации, была освещена ранее. Необратимая природа этой процедуры способствует неуверенности среди профессионалов, в частности, когда процедуру проводят до того, как ребенок может принять участие в обсуждении. Это еще один вопрос, требующий коллективного обсуждения мультидисциплинарной команды и часто вклада специалистов по этике. Практику криоконсервации удаляемых гонад с нереалистичными ожиданиями по сохранению репродуктивного потенциала следует рассматривать аккуратно, особенно в связи с тем, что современные знания основаны в первую очередь на воздействии противоопухолевой терапии на гонады. Однако репродуктивные технологии быстро меняются, и существует такой активно рекламируемый метод стволовых клеток, как репрограммирование герминативных клеток, о чем сообщают в отношении животных [474]. Остается ожидать, предоставят ли эти технологии в конечном счете полезные клинические альтернативы.

Нарушения формирования пола в странах с ограниченными ресурсами

Многие из наших методов лечения НФП разрабатывают в рамках больших медицинских центров с опытными мультидисциплинарными командами и легко доступными биохимическими исследованиями, такими как анализ содержания АМГ, методы визуализации и последнее слово техники — генетические исследования. В реальной жизни многие дети и взрослые с НФП вырастают в странах с меньшей доступностью ресурсов и различным социальным и культурным давлением [447]. Каждому клиницисту с целью оптимизации своих возможностей следует работать с теми тестами, которые доступны и бюджетны для постановки диагноза НФП. Знание локальной распространенности конкретных форм НФП может быть очень важным, наряду с социальными, культурными и религиозными факторами, способными оказывать влияние на отношение семьи и ребенка к НФП.

https://t.me/medicina_free

Исследование исходов

Так много состояний объединено «под зонтиком» НФП, что это затрудняет формирование всеобъемлющих выводов о здоровье и качестве жизни во взрослом возрасте у людей, которые живут с НФП с детства. Существует избыточная информация о сексуальном функционировании и качестве жизни у женщин с ВДКН, прошедших различные процедуры по пластике половых органов в детском возрасте [475, 476]. Продолжаются дебаты о времени проведения хирургического лечения девочек с ВДКН и о преимуществах одно- и двухэтапных хирургических методов [477].

Взрослые эндокринологи в настоящее время проводят детальные исследования коморбидных состояний, ассоциированных с ВДКН и лечением при этом состоянии. Исследования CaHASE (Британское исследование ВДКН у взрослых — United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive), изучающие когорту из более 200 взрослых, показывают худшее состояние здоровья, связанное с повышенной частотой ожирения, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности, остеопороза, нарушенной фертильности и сниженным качеством жизни [478–480]. Несмотря на улучшение достигаемого роста в недавние годы, более низкий взрослый рост был ассоциирован с нежелательными исходами, в частности в отношении артериальной гипертензии. Аналогичные находки были обнаружены в исследованиях, изучавших исходы в шведской популяции взрослых с ВДКН [481]. Шведские пациенты также имели меньшие образовательные достижения и относительно низкий доход, чаще пособие по инвалидности и больничные листы, реже вступали в брак и с меньшим количеством детей по сравнению с группой контроля [482]. Медицинские коморбидные состояния могут быть результатом длительного неадекватного контроля ВДКН при заместительной терапии глюкокортикоидами, что встречается более чем у 1/3 взрослых. Исследование препаратов гидрокортизона модифицированного происхождения, более точно имитирующих циркадный ритм кортизола, демонстрирует многообещающие результаты со снижением общей суточной дозы гидрокортизона, необходимой для адекватной супрессии надпочечниковых андрогенов [483].

Существует меньше доступных исследований исходов у взрослых с состояниями в рамках категории НФП и кариотипом 46,XY, но данные начинают появляться. Недавно сообщили об исследовании качества жизни в популяциях Германии, Италии и Бразилии людей с НФП и кариотипами 46,XX и 46,XY, как женского, так и мужского социального пола, таким образом, изучаемая категория крайне гетерогенна [484–486]. В целом качество жизни было удовлетворительным, не было доказательств половой дисфории, а психосоциальная адаптация была лучше у молодых людей по сравнению со старшим поколением людей с НФП. Среди группы НФП с кариотипом 46,XY в Бразильской популяции качество жизни было лучше у тех, чей социальный пол был мужским, чем у тех, чей социальный пол был женским (например, группа с СПИА). В целом было больше проблем в партнерских и сексуальных отношениях. Другое исследование в Германии, включавшее пациентов с НФП как с XX, так и с XY, продемонстрировало доказательства неудовлетворенности доступной медицинской помощью, особенно в группе с НФП и кариотипом 46,XY [487]. В исследовании, которое было нацелено на сравнение женщин с СПНА и синдромом Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера, отмечено более частое отсутствие сексуальной уверенности и сексуальной удовлетворенности у женщин с СПНА, а при синдроме Рокитанского–Майера–Кюстера–Хаузера, несмотря на тревожные ожидания от сексуальных нюансов, женщины сообщали об удовлетворенности своей половой жизнью [488].

Как было освещено ранее, недавнее исследование 400 пациентов с кариотипом 46,XY, разделенных в соответствии с клиническим СЧНА, нарушениями развития гонад (частичная дисгенезия гонад) и нарушениями синтеза андрогенов (таких,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

как дефицит 5α-редуктазы), показал нарастающую тенденцию воспитывать детей с неправильным строением половых органов как мальчиков [357]. В связи с этим для данной группы пациентов необходимы исследования исходов. Недавний генетический обзор НФП с кариотипом 46,XY предоставил много курьезных данных по таким вопросам, как половая идентификация и смена пола, были ли мужчины удовлетворены внешним видом своих половых органов и о сексуальной дисфункции [489]. В целом мужчины были удовлетворены своим полом и редко меняли пол с мужского на женский во взрослом возрасте. Некоторых испытывали беспокойство по поводу внешнего вида половых органов, многие были неудовлетворены сексуальной функцией. В другом небольшом голландском исследовании сообщили о плохих исходах по вопросам длины пениса и сексуальной функции, хотя их общий внешний вид и психосексуальное функционирование не отличались от контрольной группы [490].

Существует недостаточно информации об исходах при специфических причинах НФП с кариотипом 46,XY, таких как СЧНА. Часто этот диагноз «приклеивают» без доказательств, что фенотип сформировался вследствие мутации в гене *AR*. Во французском многоцентровом исследовании сообщают о 15 взрослых с СЧНА, находящихся под наблюдением с рождения [491]. Индекс маскулинизации (см. рис. 1.39) был очень низким, а длина пениса значительно уменьшена во взрослом возрасте, независимо от дополнительного лечения андрогенами. У всех мальчиков в период полового созревания развилась гинекомастия, а сексуальная функция была тяжело нарушена. Более недавнее исследование из Дании, изучавшее 14 мужчин с СЧНА, также подтвердило поголовное развитие гинекомастии и уменьшенную длину пениса по сравнению с теми, кто отвечает на андрогены [492]. Индекс маскулинизации при рождении в этой когорте был выше. Это предполагает, что индекс маскулинизации при рождении при СЧНА (и, возможно, при других причинах НФП при кариотипе 46,XY) может быть предиктором развития мужских половых характеристик в период полового созревания и молодости. Доступных данных по сексуальной функции не было, так как эта когорта была моложе, но, как и ожидалось, типичные для резистентности к андрогенам эндокринные показатели были значительно повышены в период полового созревания.

Очевидно, что произошел значительный прогресс во многих аспектах НФП с момента предыдущего издания данной главы. Что определенно необходимо сейчас — это исследования, изучающие исходы в больших когортах пациентов с НФП, особенно в категории НФП с кариотипом 46,XY. Важным шагом к достижению цели стало создание международных регистров для исследований по НФП (I-DSD) и совместных мероприятий, таких как долгосрочное улучшение в клинической помощи пациентам с НФП (DSD-Life), информационной сети по НФП (DSDnet) и трансляционной исследовательской сети по НФП (DSD-TRN) [493]. Такая сетевая работа должна стать средством для сбора дополнительных данных по индивидуальным редким причинам НФП на протяжении жизни, которые позволят улучшить лечение и исходы.

БЛАГОДАРНОСТИ

Мы ценим большой вклад в создание данной главы предыдущих редакторов: доктора Мелвина Грумбаха (Melvin Grumbach) и доктора Феликса Конте. Джон Ц. Ачерманн (John C. Achermann) проводит стажировки для исследователей по клинической науке фонда Велком Траст (Wellcome Trust Senior Research Fellowship in Clinical Science) (098513). Юэн А. Хьюз (Ieuan A. Hughes) получает поддержку от Национального института по исследованию здоровья Кембриджского биомедицинского исследовательского центра (NIHR Cambridge Biomedical Research Centre) в его работе с НФП.

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. Consensus statement on management of intersex disorders // Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. P. 554–563.

2. Ahmed S.F., Achermann J.C., Arlt W. et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2011. Vol. 75. P. 12–26.

3. Brain C.E., Creighton S.M., Mushtaq I. et al. Holistic management of DSD // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24. P. 335–354.

4. Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A. Disorders of sex differentiation // Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. et al. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2003. P. 842–1002.

5. Brennan J., Capel B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. P. 509–521.

6. Eggers S., Ohnesorg T., Sinclair A. Genetic regulation of mammalian gonad development // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 673–683.

7. Svingen T., Koopman P. Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations // Genes Dev. 2013. Vol. 27. P. 2409–2426.

8. Smith P., Wilhelm D., Rodgers R.J. Development of mammalian ovary // J. Endocrinol. 2014. Vol. 221. P. R145–R161.

9. Arboleda V.A., Sandberg D.E., Vilain E. DSDs: genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 603–615.

10. Marshall Graves J.A. Weird animal genomes and the evolution of vertebrate sex and sex chromosomes // Annu. Rev. Genet. 2008. Vol. 42. P. 565–586.

11. Livernois A.M., Waters S.A., Deakin J.E. et al. Independent evolution of transcriptional inactivation on sex chromosomes in birds and mammals // PLoS Genet. 2013. Vol. 9. P. e1003635.

12. Jost A. Recherches sur la differentiation sexualle de l'embryo de lapin // Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 1947. Vol. 36. P. 271–315.

13. Nef S., Schaad O., Stallings N.R. et al. Gene expression during sex determination reveals a robust female genetic program at the onset of ovarian development // Dev. Biol. 2005. Vol. 287. P. 361–367.

14. Parma P., Radi O., Vidal V. et al. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy // Nat. Genet. 2006. Vol. 38. P. 1304–1309.

15. Tilly J.L., Sinclair D.A. Germline energetics, aging, and female infertility // Cell Metab. 2013. Vol. 17. P. 838–850.

16. Fowler P.A., Anderson R.A., Saunders P.T. et al. Development of steroid signaling pathways during primordial follicle formation in the human fetal ovary // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. 1754–1762.

17. Hall H., Hunt P., Hassold T. The origin of human aneuploidy: where we have been, where we are going // Hum. Mol. Genet. 2007. Vol. 16. P. R203–R208.

18. Thomas N.S., Hassold T.J. Aberrant recombination and the origin of Klinefelter syndrome // Hum. Reprod. Update. 2003. Vol. 9. P. 309–317.

19. Ross M.T., Bentley D.R., Tyler-Smith C. The sequences of the human sex chromosomes // Curr. Opin. Genet. Dev. 2006. Vol. 16. P. 213–218.

20. Tilford C.A., Kuroda-Kawaguchi T., Skaletsky H. et al. A physical map of the human Y chromosome // Nature. 2001. Vol. 409. P. 943–945.

21. Hughes J.F., Skaletsky H., Pyntikova T. et al. Chimpanzee and human Y chromosomes are remarkably divergent in structure and gene content // Nature. 2010. Vol. 463. P. 536–539.

22. Cools M., Wolffenbuttel K.P., Drop S.L. et al. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination // Sex Dev. 2011. Vol. 5. P. 167–180.

23. Kratz C.P., Mai P.L., Greene M.H. Familial testicular germ cell tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24. P. 503–513.

24. Bellott D.W., Hughes J.F., Skaletsky H. et al. Mammalian Y chromosomes retain widely expressed dosage-sensitive regulators // Nature. 2014. Vol. 508. P. 494–499.

25. Goldberg E. HY antigen and sex determination // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 1988. Vol. 322. P. 72–81.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

26. Mardon G., Page D.C. The sex determining region of the mouse Y chromosome encodes a protein with a highly acidic domain and 13 zinc fingers // Cell. 1989. Vol. 56. P. 765–770.
27. Palmer M.S., Sinclair A.H., Berta P. et al. Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor // Nature. 1989. Vol. 342. P. 937–939.
28. Sinclair A.H., Berta P., Palmer M.S. et al. A gene from the human sex determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif // Nature. 1990. Vol. 346. P. 240–244.
29. Berta P., Hawkins R.J., Sinclair A.H. et al. Genetic evidence equating SRY and the testis determining factor // Nature. 1990. Vol. 348. P. 448–450.
30. Koopman P., Munsterberg A., Capel B. et al. Expression of a candidate sex determining gene during mouse testis differentiation // Nature. 1990. Vol. 348. P. 450–452.
31. Koopman P., Gubbay J., Vivian N. et al. Male development of chromosomally female mice transgenic for SRY // Nature. 1991. Vol. 351. P. 117–121.
32. Jager R.J., Anvret M., Hall K. et al. A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY // Nature. 1990. Vol. 348. P. 452–454.
33. Goodfellow P.N., Lovell-Badge R. SRY and sex determination in mammals // Annu. Rev. Genet. 1993. Vol. 27. P. 271–292.
34. Ross M.T., Grafham D.V., Coffey A.J. et al. The DNA sequence of the human X chromosome // Nature. 2005. Vol. 434. P. 325–337.
35. Harsha H.C., Suresh S., Amanchy R. et al. A manually curated functional annotation of the human X chromosome // Nat. Genet. 2005. Vol. 37. P. 331–332.
36. Grumbach M.M., Morishima A., Taylor J.H. Human sex chromosome abnormalities in relation to DNA replication and heterochromatinization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1963. Vol. 49. P. 581–589.
37. Lyon M.F. The X inactivation centre and X chromosome imprinting // Eur. J. Hum. Genet. 1994. Vol. 2. P. 255–261.
38. Deng X., Berletch J.B., Nguyen D.K. et al. X chromosome regulation: diverse patterns in development, tissues and disease // Nat. Rev. Genet. 2014. Vol. 15. P. 367–378.
39. Elsheikh M., Dunger D.B., Conway G.S. et al. Turner's syndrome in adulthood // Endocr. Rev. 2002. Vol. 23. P. 120–140.
40. Schlessinger D., Herrera L., Crisponi L. et al. Genes and translocations involved in POF // Am. J. Med. Genet. 2002. Vol. 222. P. 328–333.
41. Murray A., Webb J., Grimley S. et al. Studies of FRAXA and FRAXE in women with premature ovarian failure // J. Med. Genet. 1998. Vol. 35. P. 637–640.
42. Sala C., Arrigo G., Torri G. et al. Eleven X chromosome breakpoints associated with premature ovarian failure (POF) map to a 15-Mb YAC contig spanning Xq21 // Genomics. 1997. Vol. 40. P. 123–131.
43. Lacombe A., Lee H., Zahed L. et al. Disruption of POF1B binding to nonmuscle actin filaments is associated with premature ovarian failure // Am. J. Hum. Genet. 2006. Vol. 79. P. 113–119.
44. Di Pasquale E., Beck-Peccoz P., Persani L. Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene // Am. J. Hum. Genet. 2004. Vol. 75. P. 106–111.
45. Moumné L., Batista F., Benayoun B.A. et al. The mutations and potential targets of the forkhead transcription factor FOXL2 // Mol. Cell. Endocrinol. 2008. Vol. 282. P. 2–11.
46. Qin Y., Choi Y., Zhao H. et al. NOBOX homeobox mutation causes premature ovarian failure // Am. J. Hum. Genet. 2007. Vol. 81. P. 576–581.
47. Lourenço D., Brauner R., Lin L. et al. Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 1200–1210.
48. Caburet S., Arboleda V.A., Llano E. et al. Mutant cohesin in premature ovarian failure // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. P. 943–949.
49. Wang J., Zhang W., Jiang H. et al. Mutations in HFM1 in recessive primary ovarian insufficiency // New Engl. J. Med. 2014. Vol. 370. P. 972–974.
50. AlAsiri S., Basit S., Wood-Trageser M.A. et al. Exome sequencing reveals MCM8 mutation underlies ovarian failure and chromosomal instability // J. Clin. Invest. 2015. Vol. 125. P. 258–262.
51. Miyamoto N., Yoshida M., Kuratani S. et al. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2 // Development. 1997. Vol. 124. P. 1653–1664.

https://t.me/medicina_free

52. Shawlot W., Behringer R.R. Requirement for Lim1 in head-organizer function. Nature. 1995. Vol. 374. P. 425–430.
53. Birk O.S., Casiano D.E., Wassif C.A. et al. The LIM homeobox gene Lhx9 is essential for mouse gonad formation // Nature. 2000. Vol. 403. P. 909–913.
54. Katoh-Fukui Y., Tsuchiya R., Shiroishi T. et al. Male-to-female sex reversal in M33 mutant mice // Nature. 1998. Vol. 393. P. 688–692.
55. Cui S, Ross A., Stallings N. et al. Disrupted gonadogenesis and male-to-female sex reversal in Pod1 knockout mice // Development. 2004. Vol. 131. P. 4095–5105.
56. Fujimoto Y., Tanaka S.S., Yamaguchi Y.L. et al. Homeoproteins six1 and six4 regulate male sex determination and mouse gonadal development // Dev. Cell. 2013. Vol. 26. P. 416–430.
57. Bogani D., Siggers P., Brixey R. et al. Loss of mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4 (MAP3K4) reveals a requirement for MAPK signalling in mouse sex determination // PLoS Biol. 2009. Vol. 7. P. e1000196.
58. Biason-Lauber A., Konrad D., Meyer M. et al. Ovaries and female phenotype in a girl with 46,XY karyotype and mutations in the CBX2 gene // Am. J. Hum. Genet. 2009. Vol. 84. P. 658–663.
59. Tevosian S.G., Albrecht K.H., Crispino J.D. et al. Gonadal differentiation, sex determination and normal SRY expression in mice require direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2 // Development. 2002. Vol. 129. P. 4627–4634.
60. Bouma G.J., Washburn L.L., Albrecht K.H. et al. Correct dosage of Fog2 and Gata4 transcription factors is critical for fetal testis development in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 14 994–14 999.
61. Lourenço D., Brauner R., Rybczynska N. et al. Loss-of-function mutation in GATA4 causes anomalies of human testicular development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 102. P. 1597–1602.
62. Bashamboo A., Brauner R., Bignon-Topalovic J. et al. Mutations in the FOG2/ZFPM2 gene are associated with anomalies of human testis determination // Hum. Mol. Genet. 2014. Vol. 23. P. 3657–3665.
63. Pitetti J.L., Calvel P., Romero Y. et al. Insulin and IGF1 receptors are essential for XX and XY gonadal differentiation and adrenal development in mice // PLoS Genet. 2013. Vol. 9. P. e1 003 160.
64. Pearlman A., Loke J., Le Caignec C. et al. Mutations in MAP3K1 cause 46,XY disorders of sex development and implicate a common signal transduction pathway in human testis development // Am. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 87. P. 898–906.
65. Pritchard-Jones K., Fleming S., Davidson D. et al. The candidate Wilms' tumor gene is involved in genitourinary development // Nature. 1990. Vol. 346. P. 194–197.
66. Kreidberg J.A., Sariola H., Loring J.M. et al. WT1 is required for early kidney development // Cell. 1993. Vol. 74. P. 679–691.
67. Toska E., Roberts S.G. Mechanisms of transcriptional regulation by WT1 (Wilms' tumour 1) // Biochem. J. 2014. Vol. 461. P. 15–32.
68. Nachtigal M.W., Hirokawa Y., Enyeart-VanHouten D.L. et al. Wilms' tumor 1 and Dax-1 modulate the orphan nuclear receptor SF-1 in sex-specific gene expression // Cell. 1998. Vol. 93. P. 445–454.
69. Bradford S.T., Wilhelm D., Bandiera R. et al. A cell-autonomous role for WT1 in regulating SRY in vivo // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18. P. 3429–3438.
70. Hanley N.A., Ball S.G., Clement-Jones M. et al. Expression of steroidogenic factor 1 and Wilms' tumour 1 during early human gonadal development and sex determination // Mech. Dev. 1999. Vol. 87. P. 175–180.
71. Francke U., Holmes L.B., Atkins L. et al. Aniridia–Wilms' tumor association: evidence for specific deletion of 11p13 // Cytogenet. Cell. Genet. 1979. Vol. 24. N. 3. P. 185–192.
72. Pelletier J., Bruening W., Kashtan C.E. et al. Germline mutations in the Wilms tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys–Drash syndrome // Cell. 1991. Vol. 67. P. 437–447.
73. Barbaux S., Niaudet P., Gubler M.C. et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome // Nat. Genet. 1997. Vol. 17. P. 467–470.
74. Klamt B., Koziell A., Poulat F. et al. Frasier syndrome is caused by defective alternative splicing of WT1 leading to an altered ratio of WT1 +/–KTS splice isoforms // Hum. Mol. Genet. 1998. Vol. 7. P. 709–714.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

75. Ferraz-de-Souza B., Lin L., Achermann J.C. Steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and human disease // Mol. Cell. Endocrinol. 2011. Vol. 336. P. 198–205.
76. Luo X., Ikeda Y., Parker K.L. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation // Cell. 1994. Vol. 77. P. 481–490.
77. Majdic G., Young M., Gomez-Sanches E. et al. Knockout mice lacking steroidogenic factor 1 are a novel genetic model of hypothalamic obesity // Endocrinology. 2002. Vol. 143. P. 607–614.
78. Park S.Y., Meeks J.J., Raverot G. et al. Nuclear receptors Sf1 and Dax1 function cooperatively to mediate somatic cell differentiation during testis development // Development. 2005. Vol. 132. P. 2415–2423.
79. Achermann J.C., Ito M., Ito M. et al. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans // Nat. Genet. 1999. Vol. 22. N. 2. P. 125–126.
80. Achermann J.C., Ozisik G., Ito M. et al. Gonadal determination and adrenal development are regulated by the orphan nuclear receptor, steroidogenic factor-1 in a dose dependent manner // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 1829–1833.
81. Lin L., Pascal P., Ferraz-de-Souza B. et al. Heterozygous missense mutations in steroidogenic factor 1 (SF1/Ad4BP, NR5A1) are associated with 46,XY disorders of sex development with normal adrenal function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 991–999.
82. Sekido R., Lovell-Badge R. Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific SOX9 enhancer // Nature. 2008. Vol. 453. P. 930–934.
83. Biason-Lauber A., Schoenle E.J. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (NR5A1/SF-1) and adrenocortical insufficiency // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol. 67. P. 1563–1568.
84. Pelusi C., Ikeda Y., Zubair M. et al. Impaired follicle development and infertility in female mice lacking steroidogenic factor 1 in ovarian granulosa cells // Biol. Reprod. 2008. Vol. 79. P. 1074–1083.
85. Bardoni B., Zanaria E., Guioli S. et al. A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal // Nat. Genet. 1994. Vol. 7. P. 497–501.
86. Swain A., Narvaez V., Burgoyne P. et al. Dax1 antagonizes SRY action in mammalian sex determination // Nature. 1998. Vol. 391. P. 761–767.
87. Meeks J.J., Weiss J., Jameson J.L. Dax1 is required for testis determination // Nat. Genet. 2003. Vol. 34. P. 32–33.
88. Jordan B.K., Mohammed M., Ching S.T. et al. Up-regulation of WNT-4 signaling and dosage-sensitive sex reversal in humans // Am. J. Hum. Genet. 2001. Vol. 68. P. 1102–1109.
89. Molyneaux K.A., Stallock J., Schaible K. et al. Time-lapse analysis of living mouse germ cell migration // Dev. Biol. 2001. Vol. 240. P. 488–498.
90. Richardson B.E., Lehmann R. Mechanisms guiding primordial germ cell migration: strategies from different organisms // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2010. Vol. 11. P. 37–49.
91. Laird D.J., Altshuler-Keylin S., Kissner M.D. et al. Ror2 enhances polarity and directional migration of primordial germ cells // PLoS Genet. 2011. Vol. 7. P. e1 002 428.
92. Chawengsaksophak K., Svingen T., Ng E.T. et al. Loss of Wnt5a disrupts primordial germ cell migration and male sexual development in mice // Biol. Reprod. 2012. Vol. 86. P. 1–12.
93. McLaren A. Germ and somatic cell lineages in the developing gonad // Mol. Cell. Endocrinol. 2000. Vol. 163. P. 3–9.
94. Kurohmaru M., Kanai Y., Hayashi Y. A cytological and cytoskeletal comparison of Sertoli cells without germ cell and those with germ cells using the W/WV mutant mouse // Tissue Cell. 1992. Vol. 24. P. 895–903.
95. Bowles J., Knight D., Smith C. et al. Retinoid signaling determines germ cell fate in mice // Science. 2006. Vol. 312. P. 596–600.
96. Feng C.W., Bowles J., Koopman P. Control of mammalian germ cell entry into meiosis // Mol. Cell. Endocrinol. 2014. Vol. 382. P. 488–497.
97. Harley V.R., Clarkson M.J., Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis-determing factors, SRY (sex-determining region on the Y chromosome) and SOX9 (SRY-related high-mobility group [HMG] box 9) // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. P. 466–487.
98. Hiramatsu R., Matoa S., Kanai-Azuma M. et al. A critical time window of SRY action in gonadal sex determination in mice // Development. 2009. Vol. 136. P. 129–138.

https://t.me/medicina_free

99. Hanley N.A., Hagan D.M., Clement-Jones M. et al. SRY, SOX9, and DAX1 expression patterns during human sex determination and gonadal development // Mech. Dev. 2000. Vol. 91. P. 403–407.

100. Sim H., Argentaro A., Harley V.R. Boys, girls and shuttling of SRY and SOX9 // Trends Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 19. P. 213–222.

101. Chen Y.S., Racca J.D., Phillips N.B. et al. Inherited human sex reversal due to impaired nucleo-cytoplasmic trafficking of SRY defines a male transcriptional threshold // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. P. E3567–E3576.

102. Sim H., Argentaro A., Czech D.P. et al. Inhibition of SRY-calmodulin complex formation induces ectopic expression of ovarian cell markers in developing XY gonads // Endocrinology. 2011. Vol. 152. P. 2883–2893.

103. Desclozeaux M., Poulat F., de Santa Barbara P. et al. Phosphorylation of an N-terminal motif enhances DNA-binding activity of the human SRY protein // J. Biol. Chem. 1998. Vol. 273. P. 7988–7995.

104. Poulat F., Barbara P.S., Desclozeaux M. et al. The human testis determining factor SRY binds a nuclear factor containing PDZ protein interaction domains // J. Biol. Chem. 1997. Vol. 272. P. 7167–7172.

105. Burgoyne P.S., Buehr M., Koopman P. Cell-autonomous action of the testis-determining gene: Sertoli cells are exclusively XY in XX-XY chimaeric mouse testes // Development. 1988. Vol. 102. P. 443–450.

106. Albrecht K.H., Eicher E.M. Evidence that SRY is expressed in pre-Sertoli cells and Sertoli and granulosa cells have a common precursor // Dev. Biol. 2001. Vol. 240. P. 92–107.

107. Larney C., Bailey T.L., Koopman P. Switching on sex: transcriptional regulation of the testis-determining gene Sry // Development. 2014. Vol. 141. P. 2195–2205.

108. Li Y., Zheng M., Lau Y.F. The sex-determining factors SRY and SOX9 regulate similar target genes and promote testis cord formation during testicular differentiation // Cell Rep. 2014. Vol. 8. P. 723–733.

109. Foster J.W., Dominguez-Steglich M.A., Guioli S. et al. Camptomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene // Nature. 1994. Vol. 372. P. 525–530.

110. Wagner T., Wirth J., Meyer J. et al. Autosomal sex reversal and camptomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9 // Cell. 1994. Vol. 79. P. 1111–1120.

111. Morais da Silva S., Hacker A., Harley V. et al. SOX9 expression during gonadal development implies a conserved role for the gene in testis differentiation in mammals and birds // Nat. Genet. 1996. Vol. 14. P. 62–68.

112. Südbeck P., Schmitz M.L., Baeuerle P.A. et al. Sex reversal by loss of the C-terminal transactivation domain of human SOX9 // Nat. Genet. 1996. Vol. 13. P. 230–232.

113. Huang B., Wang S., Ning Y. et al. Autosomal XX sex reversal caused by duplication of SOX9 // Am. J. Med. Genet. 1999. Vol. 87. P. 349–353.

114. Cox J.J., Willatt L., Homfray T. et al. A SOX9 duplication and familial 46,XX developmental testicular disorder // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. P. 91–93.

115. Vidal V.P., Chaboissier M.C., de Rooij D.G. et al. SOX9 induces testis development in XX transgenic mice // Nat. Genet. 2001. Vol. 28. P. 216–217.

116. Bishop C.E., Whitworth D.J., Qin Y. et al. A transgenic insertion upstream of SOX9 is associated with dominant XX sex reversal in the mouse // Nat. Genet. 2000. Vol. 26. P. 490–494.

117. Hyon C., Chantot-Bastaraud S., Harbuz R. et al. Refining the regulatory region upstream of SOX9 associated with 46,XX testicular disorders of sex development (DSD) // Am. J. Med. Genet. A. 2015. Vol. 167. N. 8. P. 1851–1858.

118. Coveney D., Cool J., Oliver T. et al. Four-dimensional analysis of vascularization during primary development of an organ, the gonad // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. P. 7212–7217.

119. Yao H.H., Whoriskey W., Capel B. Desert Hedgehog/Patched 1 signaling specifies fetal Leydig cell fate in testis organogenesis // Genes Dev. 2002. Vol. 16. N. 11. P. 1433–1440.

120. Park S.Y., Tong M., Jameson J.L. Distinct roles for steroidogenic factor 1 and desert hedgehog pathways in fetal and adult Leydig cell development // Endocrinology. 2007. Vol. 148. P. 3704–3710.

121. Umehara F., Tate G., Itoh K. et al. A novel mutation of desert hedgehog in a patient with 46,XY partial gonadal dysgenesis accompanied by minifascicular neuropathy // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol. 67. P. 1302–1305.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

122. Werner R., Merz H., Birnbaum W. et al. 46,XY gonadal dysgenesis due to a homozygous mutation in desert hedgehog (DHH) identified by exome sequencing // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. E1022–E1029.

123. Moniot B., Berta P., Scherer G. et al. Male specific expression suggests role of DMRT1 in human sex determination // Mech. Dev. 2000. Vol. 91. P. 323–325.

124. Raymond C.S., Murphy M.W., O'Sullivan M.G. et al. Dmrt1, a gene related to worm and fly sexual regulators, is required for mammalian testis differentiation // Genes Dev. 2000. Vol. 14. P. 2587–2595.

125. Murphy M.W., Lee J.K., Rojo S. et al. An ancient protein-DNA interaction underlying metazoan sex determination // Nat. Struct. Mol. Biol. 2015. Vol. 22. P. 442–451.

126. Ledig S., Hiort O., Wünsch L. et al. Partial deletion of DMRT1 causes 46,XY ovotesticular disorder of sexual development // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. P. 119–124.

127. Barbaro M., Balsamo A., Anderlid B.M. et al. Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MLPA // Eur. J. Hum. Genet. 2009. Vol. 17. P. 1439–1447.

128. Kitamura K., Yanazawa M., Sugiyama N. et al. Mutation of ARX causes abnormal development of forebrain and testes in mice and X-linked lissencephaly with abnormal genitalia in humans // Nat. Genet. 2002. Vol. 32. P. 359–369.

129. Fukami M., Wada Y., Miyabayashi K. et al. CXorf6 is a causative gene for hypospadias // Nat. Genet. 2006. Vol. 38. P. 1369–1371.

130. Brennan J., Tilmann C., Capel B. Pdgfr-α mediates testis cord organization and fetal Leydig cell development in the XY gonad // Genes Dev. 2003. Vol. 17. P. 800–810.

131. Bagheri-Fam S., Argentaro A., Svingen T. et al. Defective survival of proliferating Sertoli cells and androgen receptor function in a mouse model of the ATR-X syndrome // Hum. Mol. Genet. 2011. Vol. 20. P. 2213–2224.

132. Pfeifer D., Poulat F., Holinski-Feder E. et al. The SOX8 gene is located within 700 kb of the tip of chromosome 16p and is deleted in a patient with ATR-16 syndrome // Genomics. 2000. Vol. 63. P. 108–116.

133. Waggoner D.J., Chow C.K., Dowton S.B. et al. Partial monosomy of distal 10q: three new cases and a review // Am. J. Med. Genet. 1999. Vol. 86. P. 1–5.

134. Cox K., Bryce J., Jiang J. et al. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. E348–E355.

135. Hutson J.M., Grover S.R., O'Connell M. et al. Malformation syndromes associated with disorders of sex development // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 476–487.

136. White S., Ohnesorg T., Notini A. et al. Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46,XY gonadal dysgenesis // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. P. e17793.

137. Ledig S., Hiort O., Scherer G. et al. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. P. 2637–2646.

138. Yao H.H., DiNapoli L., Capel B. Meiotic germ cells antagonize mesonephric cell migration and testis cord formation in mouse gonads // Development. 2003. Vol. 130. P. 5895–5902.

139. Vainio S., Heikkila M., Kispert A. et al. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling // Nature. 1999. Vol. 397. P. 405–409.

140. Chassot A.A., Gregoire E.P., Magliano M. et al. Genetics of ovarian differentiation: Rspo1, a major player // Sex Dev. 2008. Vol. 2. P. 219–227.

141. Liu C.F., Bingham N., Parker K. et al. Sex specific roles of beta-catenin in mouse gonadal development // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18. P. 405–417.

142. Couse J.F., Hewitt S.C., Bunch D.O. et al. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta // Science. 1999. Vol. 286. P. 2328–2331.

143. Uhlenhaut N.H., Jakob S., Anlag K. et al. Somatic sex reprogramming of adult ovaries to testes by FOXL2 ablation // Cell. 2009. Vol. 139. P. 1130–1142.

144. Teixeira J., Maheswaran S., Donahoe P.K. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. P. 657–674.

https://t.me/medicina_free

145. Josso N., Rey R.A., Picard J.Y. Anti-müllerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist // Int. J. Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 674 105.
146. Bedecarrats G.Y., O'Neill F.H., Norwitz E.R. et al. Regulation of gonadotropin gene expression by müllerian inhibiting substance // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. P. 9348–9353.
147. Siiteri P.K., Wilson J.D. Testosterone formation and metabolism during male sexual differentiation in the human embryo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1974. Vol. 38. P. 113–125.
148. Murray T.J., Fowler P.A., Abramovich D.R. et al. Human fetal testis: second trimester proliferative and steroidogenic capacities // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 4812–4817.
149. Tapanainen J.S., Kellokumpu-Lehtinen P., Pelliniemi L. et al. Age-related changes in endogenous steroids of human fetal testis during early and midpregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 52. P. 98–102.
150. Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pituitary and placental gonadotrophins and sex steroids in the human and sub-human primate fetus // Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 7. P. 487–511.
151. Miller W.L., Auchus R.J. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders // Endocr. Rev. 2011. Vol. 32. P. 81–151.
152. Papadopoulos V., Miller W.L. Role of mitochondria in steroidogenesis // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 26. P. 771–790.
153. Flück C.E., Miller W.L., Auchus R.J. The 17,20-lyase activity of cytochrome p450c17 from human fetal testis favors the delta5 steroidogenic pathway // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 3762–3766.
154. Arlt W., Walker E.A., Draper N. et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study // Lancet. 2004. Vol. 363. P. 2128–2135.
155. Biason-Lauber A., Miller W.L., Pandey A.V. et al. Of marsupials and men: «Backdoor» dihydrotestosterone synthesis in male sexual differentiation // Mol. Cell. Endocrinol. 2013. Vol. 371. P. 124–132.
156. Goto M., Piper Hanley K., Marcos J. et al. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. P. 953–960.
157. Hutson J.M., Southwell B.R., Li R. et al. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism // Endocr. Rev. 2013. Vol. 34. P. 725–752.
158. Zimmermann S., Steig G., Emmen J.M. et al. Targeted disruption of the Insl3 gene causes bilateral cryptorchidism // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. P. 681–691.
159. Mullen R.D., Behringer R.R. Molecular genetics of Müllerian duct formation, regression and differentiation // Sex Dev. 2014. Vol. 8. P. 281–296.
160. Phoenix C.H., Goy R.W., Gerall A.A., Young W.C. Organizing action of prenatally administered testosterone proprionate on the tissues mediating mating behaviour in the female guinea pig // Endocrinology. 1959. Vol. 65. P. 369–382.
161. Wallen K., Hassett J.M. Sexual differentiation of behaviour in monkeys: role of prenatal hormones // J. Neuroendocrinol. 2009. Vol. 21. P. 421–426.
162. Dewing P., Shi T., Horvath S. et al. Sexually dimorphic gene expression in mouse brain precedes gonadal differentiation // Brain Res. Mol. Brain Res. 200. Vol. 118. P. 82–90.
163. Arnold A.P., Chen X. What does the «four core genotypes» mouse model tell us about sex differences in the brain and other tissues? // Front. Neuroendocrinol. 2009. Vol. 30. P. 1–9.
164. Arnold A.P. The organizational-activational hypothesis as the foundation for a unified theory of sexual differentiation in all mammalian tissues // Horm. Behav. 2009. Vol. 55. P. 570–578.
165. McCarthy M.M., Arnold A.P., Ball G.F. et al. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth // J. Neurosci. 2012. Vol. 32. P. 2241–2247.
166. Berenbaum S.A., Meyer-Bahlburg H.F. Gender development and sexuality in disorders of sex development // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 361–366.
167. Hines M., Ahmed F., Hughes I.A. Psychological outcomes and genderrelated development in complete androgen insensitivity syndrome // Arch. Sex Behav. 2003. Vol. 32. P. 93–101.
168. Wisniewski A.B., Mazur T. 46,XY DSD with female or ambiguous external genitalia at birth due to androgen insensitivity syndrome, 5alpha-reductase-2 deficiency, or 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a review of quality of life outcomes // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2009. Vol. 2009. P. 567430.

https://t.me/medicina_free

169. Chuang J., Vallerie A., Breech L. et al. Complexities of gender assignment in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 deficiency: is there a role for early orchiectomy? // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2013. Vol. 2013. N. 1. P. 15.

170. Cohen-Bendahan C.C.C., van de Beek C., Berenbaum S.A. Prenatal sex hormone effects on child and adult sex-typed behavior: methods and findings // Neurosci. Biobehav. Rev. 2005. Vol. 29. P. 353–384.

171. Frisén L., Nordenström A., Falhammar H. et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 3432–3439.

172. Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Baker S.W. et al. Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess // Arch. Sex Behav. 2008. Vol. 37. P. 85–99.

173. Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Baker S.W. et al. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5–12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia // Arch. Sex Behav. 2004. Vol. 33. P. 97–104.

174. Dessens A.B., Slijper F.M., Drop S.L. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia // Arch. Sex Behav. 2005. Vol. 32. P. 389–397.

175. Lee P.A., Houk C.P. Review of outcome information in 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia assigned/reared male: what does it say about gender assignment? // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010. Vol. 2010. P. 982 025.

176. Pasterski V., Zucker K.J., Hindmarsh P.C. et al. Increased cross-gender identification independent of gender role behavior in girls with congenital adrenal hyperplasia: results from a standardized assessment of 4- to 11-year-old children // Arch. Sex Behav. 2015. Vol. 44. P. 1363–1375.

177. Martin C.L., Ruble D.N., Szkrybalo J. Cognitive theories of early gender development // Psychol. Bull. 2002. Vol. 128. P. 903–933.

178. Raznahan A., Shaw P.W., Lerch J.P. et al. Longitudinal four-dimensional mapping of subcortical anatomy in human development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014. Vol. 111. P. 1592–1597.

179. Lombardo M.V., Ashwin E., Auyeung B. et al. Fetal testosterone influences sexually dimorphic gray matter in the human brain // J. Neurosci. 2012. Vol. 32. P. 674–680.

180. Forest M.G., Sizonenko P.C., Cathiard A.M. et al. Hypophyso-gonadal function in humans during the first year of life: 1. Evidence for testicular activity in early infancy // J. Clin. Invest. 1974. Vol. 53. P. 819–828.

181. Boas M., Boisen K.A., Virtanen H.E. et al. Postnatal penile length and growth rate correlate to serum testosterone levels: a longitudinal study of 1962 normal boys // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 154. P. 125–129.

182. Crofton P.M., Illingworth P.J., Groome N.P. et al. Changes in dimeric inhibin A and B during normal early puberty in boys and girls // Clin. Endocrinol. 1997. Vol. 46. P. 109–114.

183. Kubini K., Zachmann M., Albers N. et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 134–138.

184. Bay K., Virtanen H.E., Hartung S. et al. Insulin-like factor 3 levels in cord blood and serum from children: effects of age, postnatal hypothalamicpituitary-gonadal axis activation, and cryptorchidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 4020–4027.

185. Wikstrom A.M., Bay K., Hero M. et al. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 4705–4708.

186. Chellakooty M., Schmidt I.M., Haavisto A.M. et al. Inhibin A, inhibin B, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol, and sex hormone-binding globulin levels in 473 healthy infant girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 3515–3520.

187. Steinmetz L., Rocha M.N., Longui C.A. et al. Inhibin A production after gonadotropin stimulus: a new method to detect ovarian tissue in ovotesticular disorder of sex development // Horm. Res. 2009. Vol. 71. P. 94–99.

188. Groth K.A., Skakkebæk A., Høst C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. 20–30.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

189. Morris J.K., Alberman E., Scott C. et al. Is the prevalence of Klinefelter syndrome increasing? // Eur. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 16. P. 163–170.
190. Ross J.L., Roeltgen D.P., Stefanatos G. et al. Cognitive and motor development during childhood in boys with Klinefelter syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2008. Vol. 146. N. A. P. 708–719.
191. Ross J.L., Roeltgen D.P., Kushner H. et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome // Pediatrics. 2012. Vol. 129. P. 769–778.
192. Cabrol S., Ross J.L., Fennoy I. et al. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. E746–E753.
193. Aksglaede L., Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: a review // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 168. P. R67–R76.
194. Gies I., Unuane D., Velkeniers B. et al. Management of Klinefelter syndrome during transition // Eur. J. Endocrinol. 2014. Vol. 171. P. R67–R77.
195. Schiff J.D., Palermo G.D., Veeck L.L. et al. Success of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 6263–6267.
196. Bondy C.A., Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 10–25.
197. Davenport M.L. Approach to the patient with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 1487–1495.
198. Lee M.C., Conway G.S. Turner's syndrome: challenges of late diagnosis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2. P. 333–338.
199. Hagman A., Loft A., Wennerholm U.B. et al. Obstetric and neonatal outcome after oocyte donation in 106 women with Turner syndrome: a Nordic cohort study // Hum. Reprod. 2013. Vol. 28. P. 1598–1609.
200. Devernay M., Ecosse E., Coste J. et al. Determinants of medical care for young women with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 3408–3413.
201. Backeljauw P.F., Bondy C., Chernausek S.D. et al. Proceedings from the Turner Resource Network symposium: The crossroads of health care research and health care delivery // Am. J. Med. Genet. A. 2015. Vol. 167. N. 9. P. 1962–1971.
202. Singh R.F., Carr D.H. The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses // Anat. Rec. 1966. Vol. 155. P. 369–384.
203. Pasquino A.M., Passeri F., Pucarelli I. et al. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1810–1813.
204. Lunding S.A., Aksglaede L., Anderson R.A. et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. E1030–E1038.
205. Gravholt C.H., Fedder J., Naeraa R.W. et al. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 3199–3202.
206. El-Shawarby S.A., Sharif F., Conway G. et al. Oocyte cryopreservation after controlled ovarian hyperstimulation in mosaic Turner syndrome: another fertility preservation option in a dedicated UK clinic // BJOG. 2010. Vol. 117. P. 234–237.
207. Oktay K., Rodriguez-Wallberg K.A., Sahin G. Fertility preservation by ovarian stimulation and oocyte cryopreservation in a 14-year-old adolescent with Turner syndrome mosaicism and impending ovarian failure // Fertil. Steril. 2010. Vol. 94. P. 753.e15–753.e19.
208. Hewitt J.K., Jayasinghe Y., Amor D.J. et al. Fertility in Turner syndrome // Clin. Endocrinol. 2013. Vol. 79. P. 606–614.
209. Telvi L., Lebbar A., Del Pino O. et al. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases // Pediatrics. 1999. Vol. 104. P. 304–308.
210. Hsu L.Y. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism: a review and update // Prenat. Diagn. 1989. Vol. 9. P. 31–48.
211. Chang H.J., Clark R.D., Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases // Am. J. Hum. Genet. 1990. Vol. 46. P. 156–167.

https://t.me/medicina_free

212. Cools M., Pleskacova J., Stoop H. et al. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. E1171–E1180.

213. Lindhardt J.M., Hagen C.P., Rajpert-De Meyts E. et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth, and reproductive function— a retrospective longitudinal study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. E1540–E1549.

214. Martinerie L., Morel Y., Gay C.L. et al. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 166. P. 687–694.

215. Farrugia M.K., Sebire N.J., Achermann J.C. et al. Clinical and gonadal features and early surgical management of 45,X/46,XY and 45,X/47,XYY chromosomal mosaicism presenting with genital anomalies // J. Pediatr. Urol. 2013. Vol. 9. P. 139–144.

216. Müller J., Skakkebaek N.E., Ritzen M. et al. Carcinoma in situ of the testis in children with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis // J. Pediatr. 1985. Vol. 106. P. 431–436.

217. Tosson H., Rose S.R., Gartner L.A. Children with 45,X/46,XY karyotype from birth to adult height // Horm. Res. Paediatr. 2010. Vol. 74. P. 190–200.

218. Krob G., Braun A., Kuhnle U. True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology // Eur. J. Pediatr. 1994. Vol. 153. P. 2–10.

219. Wiersma R., Ramdial P.K. The gonads of 111 South African patients with ovotesticular disorder of sex differentiation // J. Pediatr. Surg. 2009. Vol. 44. P. 556–560.

220. McElreavey K., Rappaport R., Vilain E. et al. A minority of 46,XX true hermaphrodites are positive for the Y DNA sequence including SRY // Hum. Genet. 1992. Vol. 90. P. 121–125.

221. Tomaselli S., Megiorni F., De Bernardo C. et al. Syndromic true hermaphroditism due to an R-spondin (RSPO1) homozygous mutation // Hum. Mutat. 2008. Vol. 29. P. 220–226.

222. Damiani D., Fellous M., McElreavey K. et al. True hermaphroditism: clinical aspects and molecular studies in 16 cases // Eur. J. Endocrinol. 1997. Vol. 136. P. 201–204.

223. Sircili M.H., Denes F.T., Costa E.M. et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development // J. Urol. 2014. Vol. 191. P. 1532–1536.

224. Steven M., O'Toole S., Lam J.P. et al. Laparoscopy versus ultrasonography for the evaluation of Mullerian structures in children with complex disorders of sex development // Pediatr. Surg. Int. 2012. Vol. 28. P. 1161–1164.

225. Moriya K., Morita K., Mitsui T. et al. Impact of laparoscopy for diagnosis and treatment in patients with disorders of sex development // J. Pediatr. Urol. 2014. Vol. 10. P. 955–961.

226. Correa R.V., Domenice S., Bingham N.C. et al. A microdeletion in the ligand binding domain of human steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal without adrenal insufficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 1767–1772.

227. Köhler B., Lin L., Mazen I. et al. The spectrum of phenotypes associated with mutations in steroidogenic factor 1 (SF-1, NR5A1, Ad4BP) includes severe penoscrotal hypospadias in 46,XY males without adrenal insufficiency // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 161. P. 237–242.

228. Philibert P., Zenaty D., Lin L. et al. Mutational analysis of steroidogenic factor 1 (NR5a1) in 24 boys with bilateral anorchia: a French collaborative study // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. P. 3255–3261.

229. Bashamboo A., Ferraz-de-Souza B., Louren o D. et al. Human male infertility associated with mutations in NR5A1 encoding steroidogenic factor 1 // Am. J. Hum. Genet. 2010. Vol. 87. P. 505–512.

230. Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases // Pediatrics. 2005. Vol. 116. P. 984–988.

231. Köhler B., Biebermann H., Friedsam V. et al. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (WT1) in patients 46,XY disorders of sex development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. E1131–E1136.

232. Lipska B.S., Ranchin B., Iatropoulos P. et al. Genotype-phenotype associations in WT1 glomerulopathy // Kidney Int. 2014. Vol. 85. P. 1169–1178.

233. Köhler B., Schumacher V., l'Allemand D. et al. Germline Wilms tumor suppressor gene (WT1) mutation leading to isolated genital malformation without Wilms tumor or nephropathy // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. P. 421–424.

https://t.me/medicina_free

234. Suri M., Kelehan P., O'Neill D. et al. WT1 mutations in Meacham syndrome suggest a coelomic mesothelial origin of the cardiac and diaphragmatic malformations // Am. J. Med. Genet. A. 2007. Vol. 143A. P. 2312–2320.

235. Hawkins J.R., Taylor A., Goodfellow P.N. et al. Evidence for increased prevalence of SRY mutations in XY females with complete rather than partial gonadal dysgenesis // Am. J. Hum. Genet. 1992. Vol. 51. P. 979–984.

236. Cameron F.J., Hageman R.M., Cooke-Yarborough C. et al. A novel germ line mutation in SOX9 causes familial camptomelic dysplasia and sex reversal // Hum. Mol. Genet. 1996. Vol. 5. P. 1625–1630.

237. Puffenberger E.G., Hu-Lince D., Parod J.M. et al. Mapping of sudden infant death with dysgenesis of the testes syndrome (SIDDT) by a SNP genome scan and identification of TSPYL loss of function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. P. 11 689–11 694.

238. Vinci G., Brauner R., Tar A. et al. Mutations in the TSPYL1 gene associated with 46,XY disorder of sex development and male infertility // Fertil. Steril. 2009. Vol. 92. P. 1347–1350.

239. Kalfa N., Fukami M., Philibert P. et al. Screening of MAMLD1 mutations in 70 children with 46,XY DSD: identification and functional analysis of two new mutations // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. P. e32 505.

240. Porter F.D. Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // Eur. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 16. P. 535–541.

241. Waterham H.R., Hennekam R.C. Mutational spectrum of Smith–Lemli–Opitz syndrome // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2012. Vol. 160C. P. 263–284.

242. Berthezene F., Forest M.G., Grimaud J.A. et al. Leydig cell agenesis: a cause of male pseudohermaphroditism // N. Engl. J. Med. 1976. Vol. 295. P. 969–972.

243. Kremer H., Kraaij R., Toledo S. et al. Male pseudohermaphroditism due to a homozygous missense mutation of the luteinizing hormone receptor gene // Nat. Genet. 1995. Vol. 9. P. 160–164.

244. Latronico A.C., Anasti J., Arnhold I.J.P. et al. Brief report: testicular and ovarian resistance to luteinizing hormone caused by homozygous inactivating mutations of the luteinizing hormone receptor gene // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. P. 507–512.

245. Kossack N., Simoni M., Richter-Unruh A. et al. Mutations in a novel, cryptic exon of the luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor gene cause male pseudohermaphroditism // PLoS Med. 2008. Vol. 5. P. e88.

246. Martens J.W.M., Verhoef-Post M., Abelin N. et al. A homozygous mutation in the luteinizing hormone receptor causes partial Leydig cell hypoplasia: correlation between receptor activity and phenotype // Mol. Endocrinol. 1998. Vol. 12. P. 775–784.

247. Lin D., Sugawara T., Strauss J.F. III. et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis // Science. 1995. Vol. 267. P. 1828–1831.

248. Prader A., Gurtner H.P. Das Syndrom des Pseudohermaphroditismus masculinus bei kongenitaler Nebennierenrinden Hyperplasie ohne Androgenuberproduktion (adrenaler Pseudohermaphrotidismus masculinus) // Helv. Paediatr. Acta. 1955;10. N. 4. P. 397–412.

249. Bose H.S., Sugawara T., Strauss J.F. III, et al. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. P. 1870–1878.

250. Bose H.S., Pescouitz O.H., Miller W.L. Spontaneous feminization in a 46,XX female patient with adrenal hyperplasia due to a homozygous frame shift mutation in the steroidogenic reactive protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1511–1515.

251. Nakae J., Tajima T., Sugawara T. et al. Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene in Japanese patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6. P. 571–576.

252. Baker B.Y., Lin L., Kim C.J. et al. Nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 4781–4785.

253. Sahakitrungruang T., Soccio R.E., Lang-Muritano M. et al. Clinical, genetic, and functional characterization of four patients carrying partial loss-of-function mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 3352–3359.

254. Flück C.E., Pandey A.V., Dick B. et al. Characterization of novel StAR (steroidogenic acute regulatory protein) mutations causing non-classic lipoid adrenal hyperplasia // PLoS ONE. 2011. Vol. 6. P. e20178.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

255. Hiort O., Holterhus P.M., Werner R. et al. Homozygous disruption of P450 side-chain cleavage (CYP11A1) is associated with prematurity, complete 46,XY sex reversal, and severe adrenal failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 538–541.
256. Kim C.J., Lin L., Huang N. et al. Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450scc // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 696–702.
257. Tee M.K., Abramsohn M., Loewenthal N. et al. Varied clinical presentations of seven patients with mutations in CYP11A1 encoding the cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450scc // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. 713–720.
258. Rubtsov P., Karmanov M., Sverdlova P. et al. A novel homozygous mutation in CYP11A1 gene is associated with late-onset adrenal insufficiency and hypospadias in a 46,XY patient // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 936–939.
259. Sahakitrungruang T., Tee M.K., Blackett P.R. et al. Partial defect in the cholesterol side-chain cleavage enzyme P450scc (CYP11A1) resembling nonclassic congenital lipoid adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. 792–798.
260. Parajes S., Kamrath C., Rose I.T. et al. A novel entity of clinically isolated adrenal insufficiency caused by a partially inactivating mutation of the gene encoding for P450 side chain cleavage enzyme (CYP11A1) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. E1798–E1806.
261. Simard J., Ricketts M.L., Gingras S. et al. Molecular biology of the 3 betahydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26. N. 4. P. 525–582.
262. Rheaume E., Simard J., Morel Y. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene // Nat. Genet. 1992. Vol. 1. P. 239–245.
263. Moisan A.M., Ricketts M.L., Tardy V. et al. New insight into the molecular basis of 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 4410–4425.
264. Codner E., Okuma C., Iniguez G. et al. Molecular study of the 3 betahydroxysteroid dehydrogenase gene type II in patients with hypospadias // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 957–964.
265. Mermejo L.M., Elias L.L., Marui S. et al. Refining hormonal diagnosis of type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in patients with premature pubarche and hirsutism based on HSD3B2 genotyping // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 1287–1293.
266. Johannsen T.H., Mallet D., Dige-Petersen H. et al. Delayed diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with salt wasting due to type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 2076–2080.
267. Benkert A.R., Young M., Robinson D. et al. Severe salt-losing 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: treatment and outcomes of HSD3B2 c.35G>A homozygotes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. N. 8. P. E1105–E1115.
268. Alos N., Moisan A.M., Ward L. et al. A novel A10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3β-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46,XX and 46,XY French-Canadians: evaluation of gonadal function after puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 1968–1974.
269. New M.I. Male pseudohermaphrodism due to a 17-alpha-hydroxylase deficiency // J. Clin. Invest. 1970. Vol. 49. P. 1930–1941.
270. Winter J.S.D., Couch R.M., Muller J. et al. Combined 17-hydroxylase and 17/20 desmolase deficiencies: evidence for synthesis of a defective cytochrome P450c17 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 68. P. 309–316.
271. Marsh C.A., Auchus R.J. Fertility in patients with genetic deficiencies of cytochrome P450c17 (CYP17A1): combined 17-hydroxylase/17,20-lyase deficiency and isolated 17,20-lyase deficiency // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. P. 317–322.
272. Costa-Santos M., Kater C.E., Auchus R.J., Brazilian Congenital Adrenal Hyperplasia Multicenter Study Group. Two prevalent CYP17 mutations and genotype-phenotype correlations in 24 Brazilian patients with 17-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 49–60.

https://t.me/medicina_free

273. Dhir V., Reisch N., Bleicken C.M. et al. Steroid 17alpha-hydroxylase deficiency: functional characterization of four mutations (A174E, V178D, R440C, L465P) in the CYP17A1 gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 3058–3064.

274. Yanase T., Kagimoto M., Suzuki B. et al. Deletion of a phenylalanine in the N-terminal region of human cytochrome P-450(17α) results in combined 17α-hydroxylase/17,20-lyase deficiency // J. Biol. Chem. 1989. Vol. 264. P. 18 076–18 082.

275. Geller D.H., Auchus R.J., Mendonca B.B. et al. The genetic and functional basis of isolated 17,20 lyase deficiency // Nat. Genet. 1997. Vol. 17. P. 201–205.

276. Miller W.L. The syndrome of 17,20 lyase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 59–67.

277. Geller D.H., Auchus R.J., Miller W.L. P450c17 mutations R347H and R358Q selectively disrupt 17,20-lyase activity by disrupting interactions with P450 oxidoreductase and cytochrome b5 // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. P. 167–175.

278. Sherbert D.P., Tosiano D., Kwist K.M. et al. CYP17 mutation E305G causes isolated 17,20-lyase deficiency by selectively altering substrate binding // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. P. 48 563–48 569.

279. Giordano S.J., Kaftory A., Steggles A.W. A splicing mutation in the cytochrome b5 gene from a patient with congenital methemoglobinemia and pseudohermaphrodism // Hum. Genet. 1994. Vol. 93. P. 568–570.

280. Kok R.C., Timmerman M.A., Wolffenbuttel K.P. et al. Isolated 17,20-lyase deficiency due to the cytochrome b5 mutation W27X // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 994–999.

281. Idkowiak J., Randell T., Dhir V. et al. A missense mutation in the human cytochrome b5 gene causes 46,XY disorder of sex development due to true isolated 17,20 lyase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. E465–E475.

282. Miller W.L. Minireview: regulation of steroidogenesis by electron transfer // Endocrinology. 2005. Vol. 146. P. 2544–2550.

283. Peterson R.E., Imperato-McGinley J., Gautier T. et al. Male pseudohermaphroditism due to multiple defects in steroid-biosynthetic microsomal mixed-function oxidases: a new variant of congenital adrenal hyperplasia // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 313. P. 1182–1191.

284. Flück C.E., Tajima T., Pandey A.V. et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley–Bixler syndrome // Nat. Genet. 2004. Vol. 36. P. 228–230.

285. Fukami M., Nishimura G., Homma K. et al. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1723–1731.

286. Krone N., Reisch N., Idkowiak J. et al. Genotype-phenotype analysis in congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. E257–E267.

287. Idkowiak J., O'Riordan S., Reisch N. et al. Pubertal presentation in seven patients with congenital adrenal hyperplasia due to P450 oxidoreductase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. P. E453–E462.

288. Flück C.E., Meyer-Böni M., Pandey A.V. et al. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation // Am. J. Hum. Genet. 2011. Vol. 89. P. 201–218.

289. Saez J.M., de Perett E., Morera A.M. et al. Familial male pseudohermaphroditism with gynaecomastia due to a testicular 17-ketosteroid reductase defect: I. In vivo studies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971. Vol. 32. P. 604–610.

290. Andersson S., Geissler W.M., Wu L. et al. Molecular genetics and pathophysiology of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 130–136.

291. Boehmer A.L., Brinkmann A.O., Sandkuijl L.A. et al. 17 Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency: diagnosis, phenotypic variability, population genetics, and worldwide distribution of ancient and de novo mutations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 4713–4721.

292. Moghrabi N., Hughes I.A., Dunaif A. et al. Deleterious missense mutations and silent polymorphism in the human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 gene (HSD17B3) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 2855–2860.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

293. Hannema S.E., Scott I.S., Hodapp J. et al. Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 5815–5822.
294. Lee Y.S., Kirk J.M., Stanhope R.G. et al. Phenotypic variability in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2007. Vol. 67. P. 20–28.
295. Qiu W., Zhou M., Labrie F. et al. Crystal structures of the multispecific 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5: critical androgen regulation in human peripheral tissues // Mol. Endocrinol. 2004. Vol. 18. P. 1798–1807.
296. Rösler A. Steroid 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1992. Vol. 43. P. 989–1002.
297. Faisal S.F., Iqbal A., Hughes I.A. The testosterone: androstenedione ratio in male undermasculinization // Clin. Endocrinol. 2000. Vol. 53. P. 697–702.
298. Khattab A., Yuen T., Yau M. et al. Pitfalls in hormonal diagnosis of 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase III deficiency // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 28. P. 623–628.
299. Achermann J.C., Domenice S., Bachega T.A. et al. Disorders of sex development: effect of molecular diagnostics // Nat. Rev. Endocrinol. 2015. Vol. 11. P. 478–488.
300. Baetens D., Mladenov W., Delle Chiaie B. et al. Extensive clinical, hormonal and genetic screening in a large consecutive series of 46,XY neonates and infants with atypical sexual development // Orphanet. J. Rare Dis. 2014. Vol. 9. P. 209.
301. Gross D.J., Landau H., Kohn G. et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: gender assignment in early infancy // Acta. Endocrinol. 1986. Vol. 112. P. 238–246.
302. Phelan N., Williams E.L., Cardamone S. et al. Screening for mutations in 17β-hydroxysteroid dehydrogenase and androgen receptor in women presenting with partially virilised 46,XY disorders of sex development // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172. P. 745–751.
303. Imperato-McGinley J., Guerrero L., Gautier T. et al. Steroid 5α-reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism // Science. 1974. Vol. 186. P. 1213–1215.
304. Andersson S., Berman D.M., Jenkins E.P. et al. Deletion of steroid 5-alphareductase 2 gene in male pseudohermaphroditism // Nature. 1991. Vol. 354. P. 159–161.
305. Vilchis F., Ramos L., Mendez J.P. et al. Molecular analysis of the SRD5A2 in 46,XY subjects with incomplete virilization: the P212R substitution of the steroid 5α-reductase-2 may constitute an ancestral founder mutation in Mexican patients // J. Androl. 2009. Vol. 31. P. 358–364.
306. Cheng J., Lin R., Zhang W. et al. Phenotype and molecular characteristics in 45 Chinese children with 5α-reductase type 2 deficiency from South China // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2015. Vol. 83. N. 4. P. 518–526.
307. Kang H.J., Imperato-McGinley J., Zhu Y.S., Rosenwaks Z. The effect of 5α-reductase-2 deficiency's effect on human fertility // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. N. 2) . P. 310–316.
308. Katz M.D., Kligman I., Cai L.Q. et al. Paternity by intrauterine insemination with sperm from a man with 5α-reductase-2 deficiency // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 994–997.
309. Nordenskjold A., Ivarsson S.A. Molecular characterization of 5 alphareductase type 2 deficiency and fertility in a Swedish family // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 3236–3238.
310. Herdt G.H., Davidson J. The Sambia «turnim-man»: sociocultural and clinical aspects of gender formation in male pseudohermaphrodites with 5-alpha-reductase deficiency in Papua, New Guinea // Arch. Sex Behav. 1988. Vol. 17. P. 33–56.
311. Katz M.D., Cai L.Q., Zhu Y.S. et al. The biochemical and phenotypic characterization of females homozygous for 5 alpha-reductase 2 deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 3160–3167.
312. Hughes I.A. Consequences of the Chicago DSD Consensus: a personal perspective // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 394–400.
313. Krone N., Hughes B.A., Lavery G.G. et al. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2010. Vol. 121. P. 496–504.
314. Chan A.O.K., But B.W.M., Lee C.Y. et al. Diagnosis of 5α-reductase 2 deficiency: is measurement of dihydrotestosterone essential? // Clin. Chem. 2013. Vol. 59. P. 798–806.

https://t.me/medicina_free

315. Berra M., Williams E.L., Muroni B. et al. Recognition of 5α-reductase-2 deficiency in an adult female 46XY DSD clinic // Eur. J. Endocrinol. 2011. Vol. 164. P. 1019–1025.
316. Costa E.M., Domenice S., Sircili M.H. et al. DSD due to 5α-reductase 2 deficiency: from diagnosis to long term outcome // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30. N. 5. P. 427–431.
317. Maimoun L., Philibert P., Cammas B. et al. Undervirilization in XY newborns may hide a 5 alpha-reductase deficiency: report of three new SRD5A2 gene mutations // Int. J. Androl. 2010. Vol. 33. P. 841–847.
318. Charmandari E., Dattani M.T., Perry L.A. et al. Kinetics and effect of percutaneous administration of dihydrotestosterone in children // Horm. Res. 2001. Vol. 56. P. 177–181.
319. Levine A.C., Wang J.P., Ren M. et al. Immunohistochemical localization of steroid 5 alpha-reductase 2 in the human male fetal reproductive tract and adult prostate // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 384–389.
320. Thiele S., Hoppe U., Holterhus P.-M. et al. Isoenzyme type 1 of 5 alphareductase is abundantly transcribed in normal human genital skin fibroblasts and may play an important role in masculinisation of 5alpha-reductase type 2 deficient males // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. P. 875–880.
321. Fenichel P., Paris F., Philibert P. et al. Molecular diagnosis of 5 a-reductase deficiency in 4 elite young athletes through hormonal screening for hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. E1055–E1059.
322. Hughes I.A., Davies J.D., Bunch T.I. et al. Androgen insensitivity syndrome // Lancet. 2012. Vol. 380. P. 1419–1428.
323. De Bruyn R., Bollen R, Claessens F. Identification and characterization of androgen response elements // Methods Mol. Biol. 2011. Vol. 776. P. 81–93.
324. Stashi E, York B., O'Malley B. Steroid receptor coactivators: servants and masters for control of systems metabolism // Trends Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 25. P. 337–347.
325. Bevan C.L., Hoare S., Claessens F. et al. The AF1 and AF2 domains of the androgen receptor interact with distinct regions of SRC1 // Mol. Cell. Biol. 1999. Vol. 19. P. 8383–8392.
326. Boehmer A.L., Brinkmann A.O., Bruggenwirth H. et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 4151–4160.
327. Han T.S., Goswami D., Trikudanathan S. et al. Comparison of bone mineral density and body proportions between women with complete androgen insensitivity syndrome and women with gonadal dysgenesis // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159. P. 179–185.
328. Hurme T., Lahdes-Vasama T., Makela E. et al. Clinical findings in prepubertal girls with inguinal hernia with special reference to the diagnosis of androgen insensitivity syndrome // Scand. J. Urol. Nephrol. 2009. Vol. 43. P. 42–46.
329. Deeb A., Hughes I.A. Inguinal hernia in female infants: a cue to check the sex chromosomes? // BJU Int. 2005. Vol. 96. P. 401–403.
330. Yong E.L., Loy C.J., Sim K.S. Androgen receptor gene and male infertility // Hum. Reprod. Update. 2003. Vol. 9. P. 1–7.
331. Grunseich C., Rinaldi C., Fishbeck K.H. Spinal and bulbar muscular atrophy: pathogenesis and clinical management // Oral Dis. 2014. Vol. 20. P. 6–9.
332. Ahmed S.F., Cheng A., Hughes I.A. Assessment of the gonadotropingonadal axis in androgen insensitivity syndrome // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 80. P. 324–329.
333. Boukari K., Meduri G., Brailly-Tabard S. et al. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-müllerian hormone repression during early human testis development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1818–1825.
334. Bouvattier C., Carel J.C., Lecointre C. et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 29–32.
335. Androgen Receptor Gene Mutations Database. Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Quebec, Canada. Available at: <http://www.androgendb.mcgill.ca>.
336. Tadokoro R., Bunch T., Schwabe J.W. et al. Comparison on the molecular consequences of different mutations at residue 754 and 690 of the androgen receptor (AR) and androgen insensitivity syndrome (AIS) phenotype // Clin. Endocrinol. 2009. Vol. 71. P. 253–260.
337. Deeb A., Jääskeläinen J., Dattani M. et al. A novel mutation in the human androgen receptor suggests a regulatory role for the hinge region in amino-terminal and carboxy-terminal interactions // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 3691–3696.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

338. Deeb A., Mason C., Lee Y.S. et al. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome // Clin. Endocrinol. 2005. Vol. 63. P. 56–62.
339. Köhler B., Lumbroso S., Leger J. et al. Androgen insensitivity syndrome: somatic mosaicism of the androgen receptor in seven families and consequences for sex assignment and genetic counselling // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 106–111.
340. Tadokoro-Cuccaro R., Davies J., Mongan N.P. et al. Promoter-dependent activity on androgen receptor N-terminal domain mutations in androgen insensitivity syndrome // Sex Dev. 2014. Vol. 8. P. 339–349.
341. Audi L., Fernandez-Caneio M., Carrascosa A. et al. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 1876–1888.
342. Tadokoro-Cuccaro R., Hughes I.A. Androgen insensitivity syndrome // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2014. Vol. 21. P. 499–503.
343. Mongan N.P., Tadokoro-Cuccaro R., Bunch T. et al. Androgen insensitivity syndrome // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 29. N. 4. P. 569–580. DOI: 10.1016/j.beem.2015.04.005.
344. Ahmed S.F., Khwaja O., Hughes I.A. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia // BJU Int. 2000. Vol. 85. P. 120–124.
345. Ahmed S.F., Cheng A., Dovey L. et al. Phenotypic features, androgen receptor binding, and mutational analysis in 278 clinical cases reported as androgen insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 658–665.
346. Lek N., Miles H., Bunch T. et al. Low frequency of androgen receptor gene mutations in 46 XY DSD and fetal growth restriction // Arch. Dis. Child. 2014. Vol. 99. P. 358–361.
347. Chang C., Lee S.O., Wang R.S. et al. Androgen receptor (AR) physiological roles in male and female reproductive systems: lessons learned from AR-knockout mice lacking AR in selective cells // Biol. Reprod. 2013. Vol. 89. P. 21.
348. Slob A.K., van der Werff ten Bosch J.J., van Hall E.V. et al. Psychosexual functioning in women with complete androgen insensitivity syndrome: is androgen replacement therapy preferable to estrogen? // J. Sex Marital. Ther. 1993. Vol. 19. P. 201–209.
349. Danilovic D.L., Correa P.H., Costa E.M. et al. Height and bone mineral density in androgen insensitivity syndrome with mutations in the androgen receptor gene // Osteoporos Int. 2007. Vol. 18. P. 369–374.
350. Van der Zwan Y.G., Biermann K., Wolffenbuttel K.P. et al. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model // Eur. Urol. 2015. Vol. 67. P. 692–701.
351. Hannema S.E., Scott I.S., Rajpert-De Meyts E. et al. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome // J. Pathol. 2006. Vol. 208. P. 518–527.
352. Wunsch L., Holterhus P.M., Wessel L. et al. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis // BJU Int. 2012. Vol. 10. P. E958–E965.
353. Rigilaarsdam M.A., van Agthoven T., Gillis A.J. et al. Embryonic microRNAs in serum that discriminate germ cell cancer from controls for seminoma and non-seminoma germ cell tumours // Andrology. 2015. Vol. 3. P. 85–91.
354. Nakhal R.S., Hall-Craggs M., Freeman A. et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with complete androgen insensitivity syndrome // Radiology. 2013. Vol. 268. P. 153–160.
355. Callens N., De Cuypere G., De Sutter P. et al. An update on surgical and non-surgical treatment for vaginal hypoplasia // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. P. 775–801.
356. Ismail-Pratt I.S., Bikoo M., Liao L.M. et al. Normalization of the vagina by dilator treatment alone in complete androgen insensitivity syndrome and Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome // Hum. Reprod. 2007. Vol. 22. N. 7. P. 2020–2024.
357. Kolesinska Z., Ahmed S.F., Niedziela M. et al. Changes over time in sex assignment for disorders of sex development // Pediatrics. 2014. Vol. 134. P. e710–e715.
358. Pleskacova J., Hersmus R., Oosterhuis J.W. et al. Tumor risk in disorders of sex development // Sex Dev. 2010. Vol. 4. P. 259–269.
359. Cools M., Looijenga L.H.J., Wolffenbuttal K.P. et al. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 185–196.

https://t.me/medicina_free

360. Josso N., Belville C., de Clemente N. et al. AMH and AMH receptor defects in persistent müllerian duct syndrome // Hum. Reprod. Update. 2005. Vol. 11. P. 351–356.
361. Josso N., Rey R., Picard J.Y. Testicular anti-Mullerian hormone: clinical applications in DSD // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30. P. 364–373.
362. Imbeaud S., Carre-Eusebe D., Rey R. et al. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families // Hum. Mol. Genet. 1994. Vol. 13. P. 125–131.
363. Imbeaud S., Faure E., Lamarre I. et al. Insensitivity to anti müllerian hormone due to a mutation in the human antimüllerian hormone receptor // Nat. Genet. 1995. Vol. 11. P. 382–388.
364. Imbeaud S., Belville C., Messika-Zeitoun L. et al. A 27 base pair deletion of the antimüllerian type II receptor gene is the most common cause of the persistent müllerian duct syndrome // Hum. Mol. Genet. 1996. Vol. 5. P. 1269–1277.
365. Baskin L.S., Ebbers M.B. Hypospadias: anatomy, etiology, and technique // J. Pediatr. Surg. 2006. Vol. 41. P. 463–472.
366. Bergman J.E., Loanne M., Vrijheid M. et al. Epidemiology of hypospadias in Europe: a registry-based study // World J. Urol. [Epub. 2015 Feb. 25].
367. George M., Schneuer F.J., Jamieson S.E., Holland A.J.A. Genetic and environmental factors in the aetiology of hypospadias // Pediatr. Surg. Int. 2015. Vol. 31. P. 519–527.
368. van der Zanden L.F., van Rooij I.A., Feitz W.F. et al. Common variants in DGKK are strongly associated with risk of hypospadias // Nat. Genet. 2011. Vol. 43. P. 48–50.
369. Geller F., Feenstra B., Carstensen L. et al. Genome-wide association analyses identify variants in developmental genes associated with hypospadias // Nat. Genet. 2014. Vol. 46. P. 957–963.
370. Ogata T., Sano S., Nagata E. et al. MAMLD1 and 46,XY disorders of sex development // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30. P. 410–416.
371. Fredell L., Kockum I., Hansson E. et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight // J. Urol. 2002. Vol. 167. P. 1423–1427.
372. Soderhall C., Korberg I.B., Thei H.T. et al. Fine mapping analysis confirms and strengthens linkage of four chromosomal regions in familial hypospadias // Eur. J. Hum. Genet. 2015. Vol. 23. P. 516–522.
373. Brouwers M.M., van der Zanden L.F., de Gier R.P. et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes // BJU Int. 2010. Vol. 105. P. 254–262.
374. Chen M.J., Macias C.G., Gunn S.K. et al. Intrauterine growth restriction and hypospadias; is there a connection? // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. N. 1. P. 20.
375. Ortqvist L., Fossum M., Andersson M. et al. Long-term follow up of men born with hypospadias: urological and cosmetic results // J. Urol. 2015. Vol. 193. P. 975–981.
376. Teo A.Q.A., Khan A.R., Williams M.P. et al. Is surgical exploration necessary in bilateral anorchia? // J. Pediatr. Urol. 2013. Vol. 9. P. e78–e81.
377. Bay K., Main K.M., Toppari J. et al. Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu // Nat. Rev. Urol. 2011. Vol. 8. P. 187–196.
378. Acerini C.L., Miles H.L., Dunger D.B. et al. The descriptive epidemiology of congenital and acquired cryptorchidism in a UK infant cohort // Arch. Dis. Child. 2009. Vol. 94. P. 868–872.
379. Wohlfahrt-Veje C., Boisen K.A., Boas M. et al. Acquired cryptorchidism is frequent in infancy and childhood // Int. J. Androl. 2009. Vol. 32. P. 423–428.
380. Ferlin A., Zuccarello D., Garolla A. et al. Mutations in INSL3 and RXFP2 genes in cryptorchid boys // Ann. NY Acad. Sci. 2009. Vol. 1160. P. 213–214.
381. Fenichel P., Lahlou N., Coquillards P. et al. Cord blood insulin-like peptide 3 (INSL3) but not testosterone is reduced in idiopathic cryptorchidism // Clin. Endocrinol. 2015. Vol. 82. P. 242–247.
382. Toppari J. New cryptorchidism guidelines reach a consensus // Nat. Rev. Urol. 2014. Vol. 11. P. 432–433.
383. van der Plas E.M., van Brakel J., Meij-de Vries A. et al. Acquired undescended testes and fertility potential: is orchidopexy at diagnosis better than awaiting spontaneous descent? // Andrology. 2015. Vol. 3. N. 4. P. 677–684.
384. Pettersson A., Richiardi L., Nordenskjold A. et al. Age at surgery for undescended testes and risk of testicular cancer // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. P. 1835–1841.
385. Kollin C., Ritzen E.M. Cryptorchidism: a clinical perspective // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2014. Vol. 11. Suppl. 2. P. 240–250.

https://t.me/medicina_free

386. Main K.M., Skakkebaek N.E., Virtanen H.E. et al. Genital anomalies in boys and the environment // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 24. P. 279–289.
387. Juul A., Almstruo K., Andersson A.M. et al. Possible fetal determinants of male infertility // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 553–562.
388. Diamanti-Kandarakis E., Bourguinon J.P., Guidice L.C. et al. Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society Statement // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. P. 293–342.
389. Thankamony A., Ong K.K., Dunger D.B. et al. Anogenital distance from birth to 2 years: a population study // Environ Health Perspect. 2009. Vol. 117. P. 1786–1790.
390. Thankamony A., Lek N., Carroll D. et al. Anogenital distance and penile length in infants with hypospadias or cryptorchidism; comparison with normative data // Environ Health Perspect. 2014. Vol. 122. P. 207–211.
391. Bornehag C.G., Carlstedt F., Jonsson B.A. et al. Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys // Environ Health Perspect. 2015. Vol. 123. P. 101–107.
392. Swan S.H., Sathyanarayana S., Barrett E.S. et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns // Hum. Reprod. 2015. Vol. 30. P. 963–972.
393. Jorgensen K.T., Jensen M.S., Toft G.V. et al. Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark // Scand. J. Work Environ Health. 2014. Vol. 40. P. 323–330.
394. Kalfa N., Paris F., Philibert P. et al. Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect // Eur. Urol. [Epub. 2015 May 23].
395. Zoeller R.T., Bergman A., Becher G. et al. A path forward in the debate over health impacts of endocrine disrupting chemicals // Environ Health. 2014. Vol. 14. P. 118.
396. Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disruptors and their implications for regulatory thresholds in chemical risk assessment // Curr. Opin. Pharmacol. 2014. Vol. 19. P. 105–111.
397. Hauser R., Skakkabaek N.E., Hass U. et al. Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. 1267–1277.
398. Pagnamenta A.T., Taanman J.W., Wilson C.J. et al. Dominant inheritance of premature ovarian failure associated with mutant mitochondrial DNA polymerase gamma // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. P. 2467–2473.
399. Sutton E., Hughes J., White S. et al. Identification of SOX3 in XX male sex reversal gene in mice and humans // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. P. 318–341.
400. Mandel H., Shemer R., Borochowitz Z.U. et al. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4 // Am. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 82. P. 39–47.
401. White P.C., Bachega T.A. Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30. P. 400–409.
402. Khalid J.M., Oerton J.M., Dezateux C. et al. Incidence and clinical features of congenital adrenal hyperplasia in Great Britain // Arch. Dis. Child. 2012. Vol. 97. P. 101–106.
403. Robins T., Bellanne-Chantelot C., Barbaro M. et al. Characterization of novel missense mutations in CYP21 causing congenital adrenal hyperplasia // J. Mol. Med. 2007. Vol. 85. P. 243–251.
404. White P.C. Medscape. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia // Nat. Rev. Endocrinol. 2009. Vol. 5. P. 490–498.
405. Nimkarn S., New M.I. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a paradigm for prenatal diagnosis and treatment // Ann. NY Acad. Sci. 2010. Vol. 1192. P. 5–11.
406. New M.I., Carlson A., Obeid J. et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 5651–5657.
407. Hirvikoski T., Nordenström A., Lindholm T. et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 542–548.
408. Lajic S., Nordenström A., Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency // Endocr. Dev. 2011. Vol. 20. P. 96–105.
409. Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Baker S.W. et al. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. P. 610–614.

https://t.me/medicina_free

410. Meyer-Bahlburg H.F., Dolezal C., Haggerty R. et al. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. P. 103–110.

411. Fernández-Balsells M., Muthusamy K., Smushkin G. et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses // Clin. Endocrinol. 2010. Vol. 73. P. 436–444.

412. Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 4133–4160.

413. Miller W.L., Witchel S.F. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits // Am. J. Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 208. P. 354–359.

414. Tardy-Guidollet V., Menassa R., Costa J.M. et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002–2011) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. 1180–1188.

415. New M.I., Tong Y.K., Yuen T. et al. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. E1022–E1030.

416. Nimkarn S., New M.I. Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia // Trends Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 19. P. 96–99.

417. Parajes S., Loidi L., Reisch N. et al. Functional consequences of seven novel mutations in the CYP11B1 gene: four mutations associated with nonclassic and three mutations causing classic 11 beta-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 779–788.

418. Soardi F.C., Penachioni J.Y., Justo G.Z. et al. Novel mutations in CYP11B1 gene leading to 11 beta-hydroxylase deficiency in Brazilian patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 3481–3485.

419. Reisch N., Högler W., Parajes S. et al. A diagnosis not to be missed: nonclassic steroid 11β-hydroxylase deficiency presenting with premature adrenarche and hirsutism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. P. E1620–E1625.

420. Charmandari E., Kino T., Ichijo T. et al. Generalized glucocorticoid resistance: clinical aspects, molecular mechanisms, and implications of a rare genetic disorder // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 1563–1572.

421. Mendonca B.B., Leite M.V., de Castro M. et al. Female pseudohermaphroditism caused by a novel homozygous missense mutation of the GR gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 1805–1809.

422. Santen R.J., Brodie H., Simpson E.R. et al. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. P. 343–375.

423. Shozu M., Akasofu K., Harada T. et al. A new cause of female pseudohermaphroditism: placental aromatase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. P. 560–566.

424. Belgorosky A., Guercio G., Pepe C. et al. Genetic and clinical spectrum of aromatase deficiency in infancy, childhood and adolescence // Horm. Res. 2009. Vol. 72. P. 321–330.

425. Ito Y., Fisher C.R., Conte F.A. et al. Molecular basis of aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90. P. 11 673–11 677.

426. Conte F.A., Grumbach M.M., Ito Y. et al. A syndrome of female pseudohermaphrodism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. P. 1287–1292.

427. Mullis P.E., Yoshimura N., Kuhlmann B. et al. Aromatase deficiency in a female who is compound heterozygote for two new point mutations in the P450arom gene: impact of estrogens on hypergonadotropic hypogonadism, multicystic ovaries, and bone densitometry in childhood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 1739–1745.

428. Bouchoucha N., Samara-Boustani D., Pandey A.V. et al. Characterization of a novel CYP19A1 (aromatase) R192H mutation causing virilization of a 46,XX newborn, undervirilization of the 46,XY brother, but no virilization of the mother during pregnancies // Mol. Cell. Endocrinol. 2014. Vol. 390. P. 8–17.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

429. Carani C., Qin K., Simoni M. et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 33. P. 91–95.
430. Lin L., Ercan O, Raza J. et al. Variable phenotypes associated with aromatase (CYP19) insufficiency in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 982–990.
431. Brunskill J. The effects of fetal exposure to danazol // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1992. Vol. 99. P. 212–214.
432. VanSlooten A.J., Rechner S.F., Dodds W.G. Recurrent maternal virilization during pregnancy caused by benign androgen-producing ovarian lesions // Am. J. Obstet. Gynecol. 1992. Vol. 167. P. 1342–1343.
433. Holt H.B., Medbak S., Kirk D. et al. Recurrent severe hyperandrogenism during pregnancy: a case report // J. Clin. Pathol. 2005. Vol. 58. P. 439–442.
434. Oppelt P., Renner S.P., Kellermann A. et al. Clinical aspects of Mayer–Rokitansky–Kuester–Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging // Hum. Reprod. 2006. Vol. 21. P. 792–797.
435. Rall K., Eisenbeis S., Henninger V. et al. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer–Rokitansky–Kuester–Hauser syndrome // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2014. Vol. 28. N. 5. P. 362–368.
436. Biason-Lauber A., Konrad D., Navratil F. et al. A WNT4 mutation associated with müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 792–798.
437. Williams C.E., Nakhal R.S., Achermann J.C. et al. Persistent unexplained congenital clitoromegaly in females born extremely prematurely // J. Pediatr. Urol. 2013. Vol. 9. P. 962–965.
438. Magritte E. Working together in placing the long term interests of the child at the heart of the DSD evaluation // J. Pediatr. Urol. 2012. Vol. 8. P. 571–575.
439. Hiort O., Birnbaum W., Marshall L. et al. Management of disorders of sex development // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 520–529.
440. Chitty L.S., Chatelain P., Wolffenbuttel K.P. et al. Prenatal management of disorders of sex development // J. Pediatr. Urol. 2012. Vol. 8. P. 576–584.
441. Pasterski V., Mastroyannopoulou K., Wright D. et al. Predictors of posttraumatic stress in parents of children diagnosed with a disorder of sex development // Arch. Sex Behav. 2014. Vol. 43. P. 369–375.
442. Wünsch L., Buchholz M. Imaging, endoscopy and diagnostic surgery // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 76–86.
443. Magritte E., Achermann J.C. When your baby is born with genitals that look different ... the early days. Available at: <www.dsdfamilies.org>.
444. Auchus R.J., Witchel S.F., Leight K.R. et al. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the CARES Foundation Initiative // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010. Vol. 2010. P. 275213.
445. Ahmed S.F., Bryce J., Hiort O. International networks for supporting research and clinical care in the field of disorders of sex development // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 284–292.
446. Warne G.L., Raza J. Disorders of sex development (DSDs), their presentation and management in different cultures // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008. Vol. 9. P. 227–236.
447. Raza J., Mazen I. Achieving diagnostic certainty in resource-limited settings // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 257–267.
448. Kulle A.E., Welzel M., Holterhus P.M. et al. Implementation of a liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for eight adrenal C-21 steroids and pediatric reference data // Horm. Res. Paediatr. 2013. Vol. 79. P. 22–31.
449. Kamrath C., Wudy S.A., Krone N. Steroid biochemistry // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 41–52.
450. Ahmed S.F., Keir L., McNeilly J. et al. The concordance between serum anti-müllerian hormone and testosterone concentrations depends on duration of hCG stimulation in boys undergoing investigation of gonadal function // Clin. Endocrinol. 2010. Vol. 72. P. 814–819.
451. Tantawy S., Lin L., Akkurt I. et al. Testosterone production during puberty in two 46,XY patients with disorders of sex development and novel NR5A1 (SF-1) mutations // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167. P. 125–130.
452. Michala L., Aslam N., Conway G.S. et al. The clandestine uterus: or how the uterus escapes detection prior to puberty // BJOG. 2010. Vol. 117. P. 212–215.

https://t.me/medicina_free

453. Nordenström A., Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 113–127.
454. Rolston A.M., Gardner M., Vilain E. et al. Parental reports of stigma associated with child's disorder of sex development // Int. J. Endocrinol. 2015. Vol. 2015. P. 980121.
455. Wisniewski A.B., Sandberg D.E. Parenting children with disorders of sex development (DSD): a developmental perspective beyond gender // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 375–379.
456. Auchus R.J., Quint E.H. Adolescents with disorders of sex development (DSD): lost in transition? // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 367–374.
457. Crouch N.S., Creighton S.M. Transition of care for adolescents with disorders of sex development // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 436–442.
458. Berra M., Liao L.M., Creighton S.M. et al. Long-term health issues of women with XY karyotype // Maturitas. 2010. Vol. 65. P. 172–178.
459. Hewitt J., Zacharin M. Hormone replacement in disorders of sex development: current thinking // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 29. P. 437–447.
460. Birnbaum W., Bertelloni S. Sex hormone replacement in disorders of sex development // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 149–159.
461. Baratz A.B., Sharp M.K., Sandberg D.E. Disorders of sex development peer support // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 99–112.
462. Sex Development: Genetics and Biology. National Health and Medical Research Council, Australia. Available at: <www.dsdgenetics.org>.
463. Accord Alliance. Clinical Guidelines for Management of Disorders of Sex Development in Childhood. Available at: <www.accordalliance.org>.
464. dsdteens. Available at: <www.dsdteens.org>.
465. Tobias E.S., McElreavey K. Next generation sequencing for disorders of sex development // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 53–62.
466. Baxter R.M., Arboleda V.A., Lee H. et al. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. N. 2. P. E333–E344.
467. Creighton S., Chernausek S.D., Romao R. et al. Timing and nature of reconstructive surgery for disorders of sex development — introduction // J. Pediatr. Urol. 2012. Vol. 8. P. 602–610.
468. Wolffenbuttel K.P., Crouch N.S. Timing of feminising surgery in disorders of sex development // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 210–221.
469. Köhler B., Kleinemeier E., Lux A. et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. P. 577–588.
470. Suorsa K.I., Mullins A.J., Tackett A.P. et al. Characterizing early psychosocial functioning of parents of children with moderate to severe genital ambiguity due to a disorder of sex development (DSD) // J. Urol. [Epub 2015 Jul. 18].
471. Crouch N.S., Liao L.M., Woodhouse C.R. et al. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia // J. Urol. 2008. Vol. 179. P. 634–638.
472. Callens N., Hoebeke P. Phalloplasty: a panacea for 46,XY disorder of sex development conditions with penile deficiency? // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 222–233.
473. Springer A., Baskin L.S. Timing of hypospadias repair in patients with disorders of sex development // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 197–202.
474. Moreno I., Míguez-Forjan J.M., Simón C. Artificial gametes from stem cells // Clin. Exp. Reprod. Med. 2015. Vol. 42. P. 33–44.
475. Nordenstrom A. Adult women with 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia, surgical and psychological aspects // Curr. Opin. Pediatr. 2011. Vol. 23. P. 436–442.
476. Michala L., Liao L.M., Wood D. et al. Practice changes in childhood surgery for ambiguous genitalia? // J. Pediatr. Urol. 2014. Vol. 10. P. 934–939.
477. Eckoldt-Wolke F. Timing of surgery for feminizing genitoplasty in patients suffering from congenital adrenal hyperplasia // Endocr. Dev. 2014. Vol. 27. P. 203–209.
478. Arlt W., Willis D.S., Wild S.H. et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 5110–5121.
479. Han T.S., Walker B.R., Arlt W. et al. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. P. 115–124.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

480. Han T.S., Conway G.S., Willis D.S. et al. Relationship between final height and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. E1547–E1555.

481. Falhammar H., Frisen L., Hirschberg A. et al. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. N. 9. P. 3520–3528. DOI:10.1210/JC.2015-2093.

482. Strandqvist A., Falhammar H., Lichtenstein P. et al. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with congenital adrenal hyperplasia; epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. P. 1425–1432.

483. Nallappa A., Sinaii N., Kumar P. et al. A phase 2 study of Chronocort, a modified-release formulation of hydrocortisone, in the treatment of adults with congenital adrenal hyperplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. P. 1137–1145.

484. Jurgensen M., Kleinemeiser E., Lux A. et al. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development-results from the German clinical evaluation study // J. Sex. Med. 2013. Vol. 10. P. 2703–2714.

485. Cassia Amaral R.C., Inacio M., Brito V.N. et al. Quality of life in a large cohort of adult Brazilian patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development from a single tertiary centre // Clin. Endocrinol. 2015. Vol. 82. P. 274–279.

486. D'Alberton F., Assante M.T., Foresti M. et al. Quality of life and psychological adjustment of women living with 46,XY differences of sex development // J. Sex. Med. 2015. Vol. 12. P. 1440–1449.

487. Thyen U., Lux A., Jurgensen M. et al. Utilization of health care services and satisfaction with care in adults affected by disorders of sex development (DSD) // J. Gen. Intern. Med. 2014. Vol. 29. Suppl. 3. P. S752–S759.

488. Fliegner M., Krupp K., Brunner F. et al. Sexual life and sexual wellness in individuals with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser syndrome (MRKHS) // J. Sex. Med. 2014. Vol. 11. P. 729–742.

489. Massanyi E.Z., DiCarlo H.N., Migeon C.J. et al. Review and management of 46,XY disorders of sex development // J. Pediatr. Urol. 2013. Vol. 9. P. 368–379.

490. Van der Zwan Y.G., Callens N., van Kuppenfeld J. et al. Long-term outcomes in males with disorders of sex development // J. Urol. 2013. Vol. 190. P. 1038–1042.

491. Bouvattier C., Mignot B., Lefevre H. et al. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 3310–3315.

492. Hellmann P., Christiansen P., Johannsen T.H. et al. Male patients with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia // Arch. Dis. Child. 2012. Vol. 97. P. 403–409.

493. Sandberg D.E., Callens N., Wisniewski A.B. Disorders of sex development (DSD): networking and standardization considerations // Horm. Metab. Res. 2015. Vol. 47. P. 387–393.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Глава 2
Нормальный и патологический рост у детей

ДЭВИД У. КУК, САРА А. ДИВАЛЛ, САЛЛИ РАДОВИК

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Рост служит важным «витальным показателем», отслеживаемым в детстве, так как отклонения от нормального линейного роста могут указывать на причины, их вызывающие.
- Сохранная ось гипоталамус [рилизинг-гормон ГР (РГГР)]/гипофиз (ГР*)/ИФР-1 (РГГР/ГР/ИФР-1), адекватное питание и отсутствие значимых системных заболеваний необходимы для нормального линейного роста.
- Для первичного обследования пациента с нарушением роста необходим сбор полноценного медицинского, семейного и социального анамнеза с оценкой точно рассчитанной скорости роста. Лабораторные и рентгенологические исследования включают поиск не диагностированных ранее системных заболеваний и исключение гормональной патологии.
- Удачное этиологическое лечение при задержке роста с коррекцией гормонального дефицита улучшает линейный рост.
- Лечение низкорослости с использованием стимулирующих рост препаратов может улучшить линейный рост у отдельных пациентов с сохранной функцией оси РГГР/ГР/ИФР-1.

НОРМАЛЬНЫЙ РОСТ

Обзор

Рост служит фундаментальным, основополагающим аспектом здоровья в детском возрасте. Кроме прочего, это комплексный, но четко регулируемый процесс. Конечный рост человека и путь к конечной точке в значительной степени детерминированы генетическими особенностями. Однако процесс роста и конечный рост могут также подвергаться воздействию внешних факторов, включая качество и количество питания, психосоциальные факторы. Этот процесс регулируется множеством гормонов и факторов роста, взаимодействующих с огромным количеством мембранных рецепторов, которые активируют на первый взгляд избыточный внутриклеточный сигнальный каскад. Впрочем, насколько бы ни был сложным этот процесс, 1 стандартное отклонение (SD — от англ. *standard deviation*) роста взрослого человека соответствует лишь приблизительно 4% среднего роста взрослого.

Довольно сложно с уверенностью утверждать, что линейный рост представляет собой непрерывный процесс или идет с периодическими скачками и остановками

* В русскоязычной литературе, если речь идет о гормоне роста эндогенного происхождения, часто используют термин «соматотропный гормон (СТГ)». (*Примеч. пер.*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

[1–4]. Существуют сезонные вариации роста с замедлением осенью и зимой и ускорением весной и в начале лета [5, 6]. У некоторых здоровых детей очень широкий ростовой коридор, с множеством показательных различных, но типичных ростовых тенденций [7]. И, несмотря на то обстоятельство, что рост — многофакторный и сложный процесс, дети обычно растут в хорошо предсказуемой манере. Отклонение от такой нормальной тенденции роста может быть первым проявлением огромного спектра болезней, включая эндокринную и неэндокринную патологию, затрагивающих любые органы и системы. В связи с этим частая и точная оценка роста признана первостепенно важной в медицинском наблюдении за детьми.

Измерение

Оценка роста требует аккуратного и воспроизводимого измерения показателей роста. У детей до 2 лет рутинно проводят измерение длины тела в положении ребенка лежа, а у более старших детей измеряют рост в положении стоя. Может быть полезно измерять и длину тела, и рост у детей в возрасте от 2 до 3 лет, что позволит сравнивать полученные показатели с предыдущими измерениями длины тела, а при последующих измерениях роста сравнивать с настоящими измерениями роста. Традиционная неаккуратность при измерении длины младенцев часто незаметна на фоне быстрого скелетного роста в этом периоде. Для измерения длины тела в положении лежа (рис. 2.1) лучше всего использовать прочную коробку с негнущейся доской, на которой располагают голову, и подвижной подставкой для ног, на которой стопы располагают перпендикулярно по отношению к плоскости выпрямленного тела ребенка. Оптимально, если ребенок будет расслабленным, ноги будут полностью распрямлены, а голова будет расположена во франкфуртской плоскости — когда линия, соединяющая наружный угол глаза и наружный слуховой проход, расположена перпендикулярно длинной оси тела.

Когда дети уже достаточно взрослые (и физически развитые), чтобы стоять прямо, хорошо использовать настенный стадиометр Харпенден (Harpenden stadiometer), аналогичный разработанному Таннером (Tanner) и Уайтхаусом (Whitehouse) для Британского исследования роста в Харпендене (British Harpenden Growth Study). Традиционный измерительный прибор с подвижной планкой, прикрепляемый на весы, слишком приблизителен и не дает возможности точных повторных измерений.

Как и при измерении длины тела у младенцев, важно расположение ребенка у стадиометра (рис. 2.2). Ребенок должен быть полностью выпрямлен, голова должна находиться во франкфуртской плоскости; задняя часть головы, грудной отдел

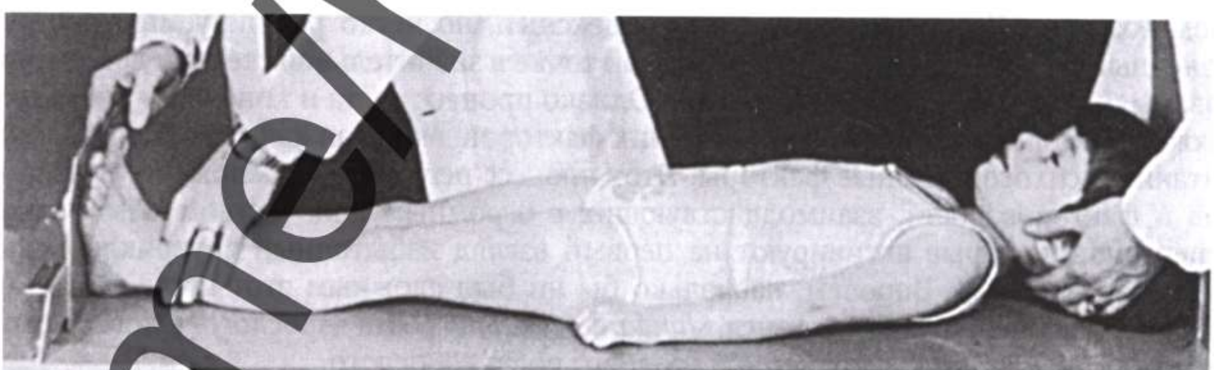


Рис. 2.1. Методика измерения длины тела в положении лежа. (Устройство, используемое для измерения длины тела новорожденного, можно приобрести в Raven Equipment Limited, Essex, UK.) [Фотография любезно предоставлена Ноэлем Камероном (Noel Cameron)]

https://t.me/medicina_free

позвоночника, ягодицы и пятки должны касаться вертикальной оси стадиометра, а пятки располагаться вместе. Следует приложить все усилия для коррекции неправильного положения, обусловленного лордозом или сколиозом. В идеале нужно проводить серию измерений в одно и то же время суток, так как рост стоя может варьировать в течение суток.

Лучше, если рост будет измерять тренированный человек, а не неопытный сотрудник. Мы рекомендуем измерять длину тела и рост трижды, чтобы вариации были не более 0,3 см, а затем вычислять средний рост. При определении скорости роста, когда его измеряют несколько раз в течение короткого периода времени, измерение должен проводить один и тот же человек, чтобы уменьшить вариабельность между измерениями, выполненными разными людьми. Даже когда приложены все усилия, чтобы получить точные показатели роста, для расчета значимой скорости роста необходим минимальный интервал 6 мес. Данные с промежутком от 9 до 12 мес предпочтительнее, так как это позволяет минимизировать ошибки, а сезонные колебания скорости роста не оказывают влияния на показатели.



Рис. 2.2. Методика измерения роста в положении стоя с использованием стадиометра Харпенден (Harpenden stadiometer) с прямым цифровым дисплеем роста. (Устройство такого типа доступно в Holtain Ltd, Wales, UK, и Seritex Inc., Carlstadt, NJ)

Графики роста

Наблюдение за ростом ребенка должно осуществляться в соответствии с нормативами роста. В большинстве американских педиатрических клиник используют статистические данные, предоставляемые Национальным центром статистики здравоохранения (NCHS — от англ. National Center for Health Statistics), которые были представлены в 1977 г. После ревизии и обновления графики роста доступны на веб-сайте Центров по контролю заболеваемости (CDC — от англ. Centers for Disease Control) с 2000 г. (www.cdc.gov/growthcharts; рис. 2.3–2.8) [8]. Данные, на основании которых построены эти графики, включают измерения, собранные в США между 1963 и 1995 гг., и они представляют более широко популяцию США со всеми измерениями, которые были доступны в более ранних графиках. Графики роста на основании данных Всемирной организации здравоохранения, которые были собраны с 1997 по 2003 г., следует использовать для мониторинга роста детей до 2-летнего возраста. Хотя данные роста очень схожи между графиками CDC и Всемирной организации здравоохранения, на графиках CDC описан больший набор массы тела, что, кроме прочего, отражает меньшую распространенность грудного вскармливания среди младенцев в когорте CDC и, как считают, не представляет оптимальный рост [9].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

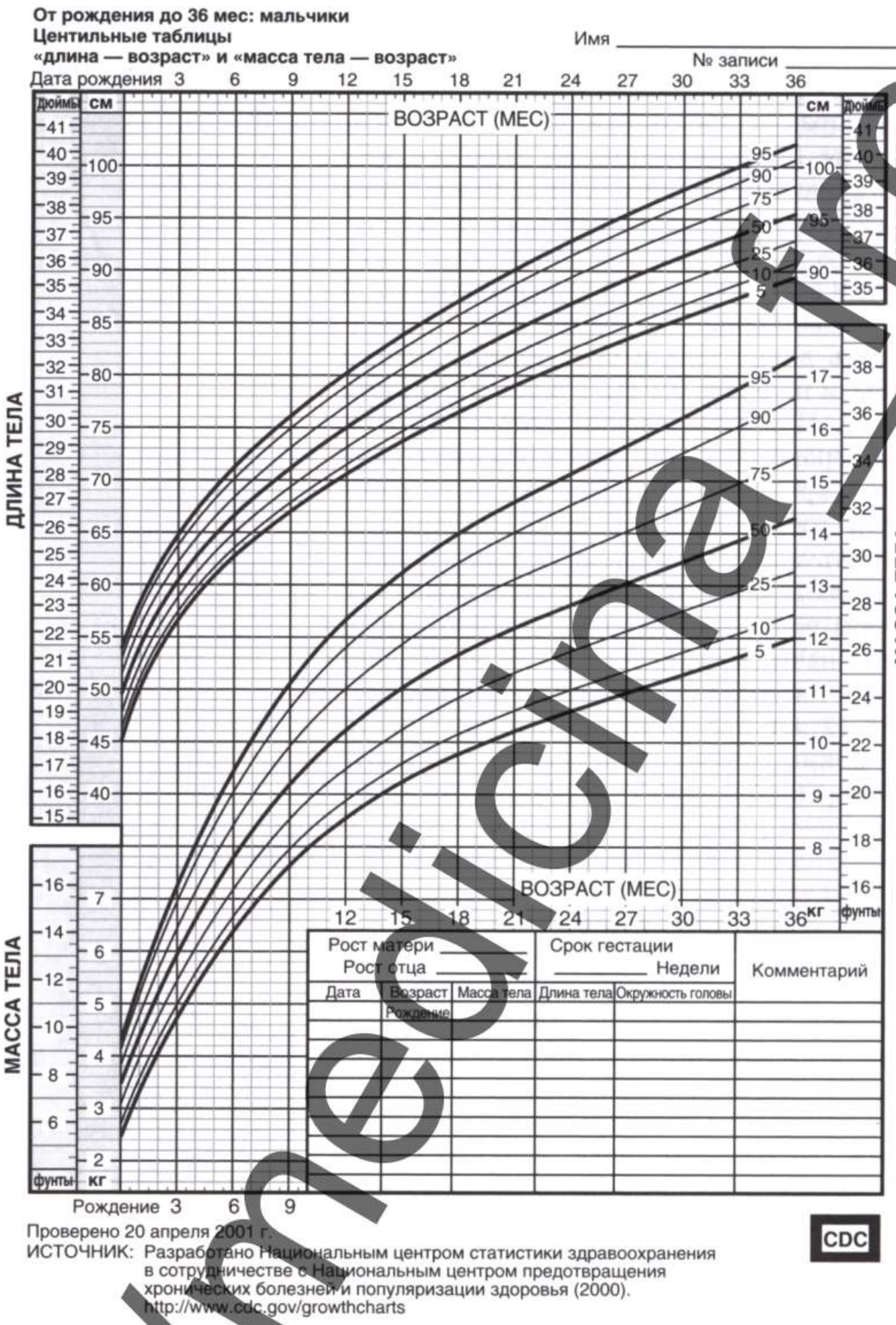


Рис. 2.3. Центильные таблицы для мальчиков «длина тела — возраст» и «масса тела — возраст» (от рождения до 36 мес). [Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по предотвращению хронических болезней и оздоровлению населения, 2000. Доступно: http://www.cdc.gov/growthcharts; просмотрено в октябре 2010]

Эти графики позволяют сравнивать данные конкретного ребенка с 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97-м центилями показателей здоровых американских детей. Однако для этих таблиц существует два ограничения по отношению к конкретному ребенку. Во-первых, с их помощью невозможно удовлетворительно оценить показатели детей ниже 3-го и выше 97-го центиля — тех, для кого наиболее критично определить степень отклонения от нормальных центилей роста. Однако таблицы по данным NCHS (также доступны на сайте CDC) могут быть использованы для расчета числа SD

https://t.me/medicina_free

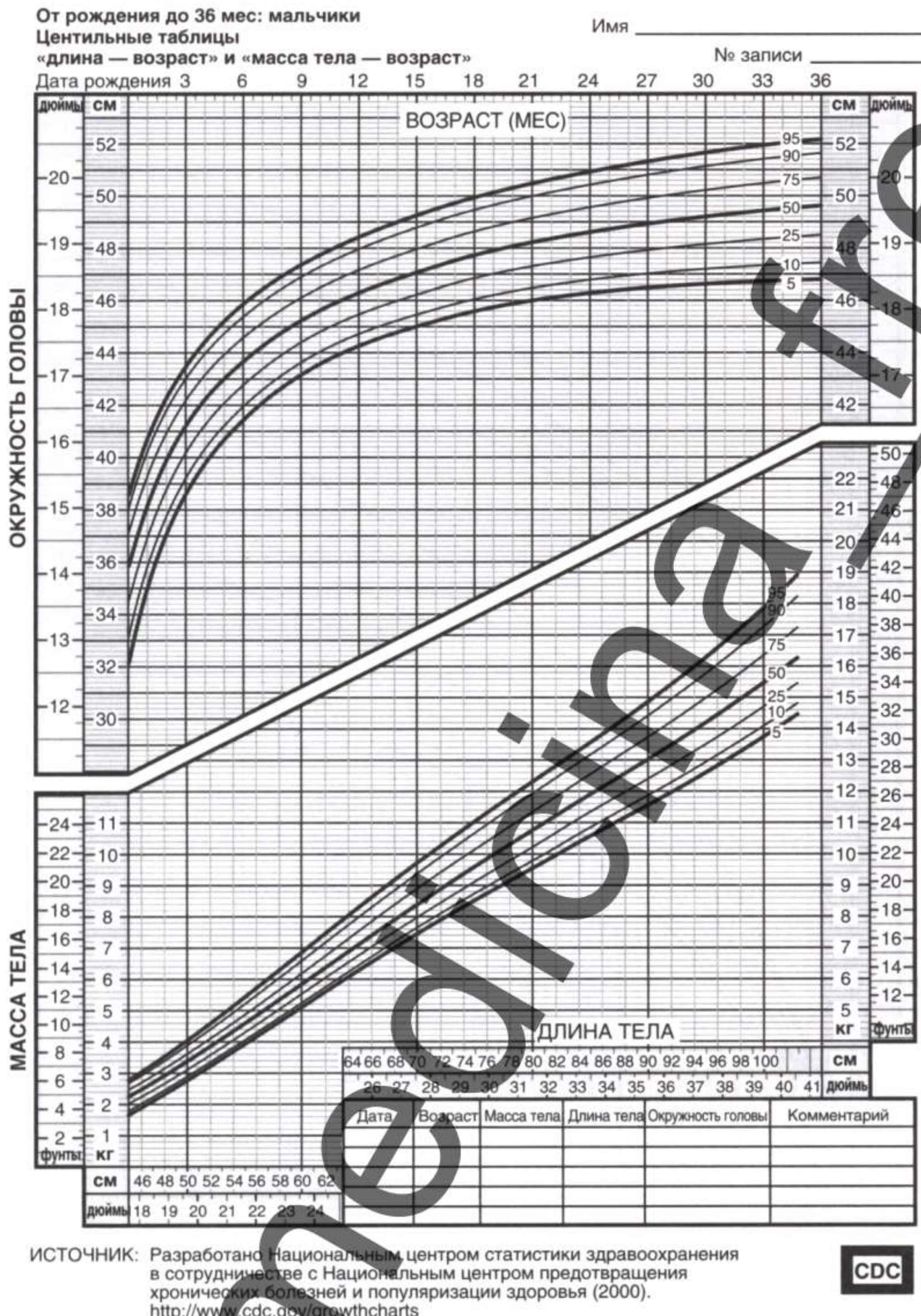


Рис. 2.4. Центильные таблицы для мальчиков «окружность головы — возраст» и «масса тела — длина тела» (от рождения до 36 мес). [Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по предотвращению хронических болезней и оздоровлению населения, 2000. Доступно: http://www.cdc.gov/growthcharts; просмотрено в октябре 2010]

(SDS — от англ. *standard deviation scores*). К примеру, низкорослый ребенок с ростом ниже 3-го центиля может быть охарактеризован более прицельно, как с ростом приблизительно на 4,2 SDS ниже среднего для его возраста. SDS роста для возраста рассчитывают следующим образом:

$$SDS = \frac{\text{рост ребенка} - \text{средний рост здоровых детей того же возраста и пола}}{\text{SD роста для здоровых детей этого возраста и пола}}.$$

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

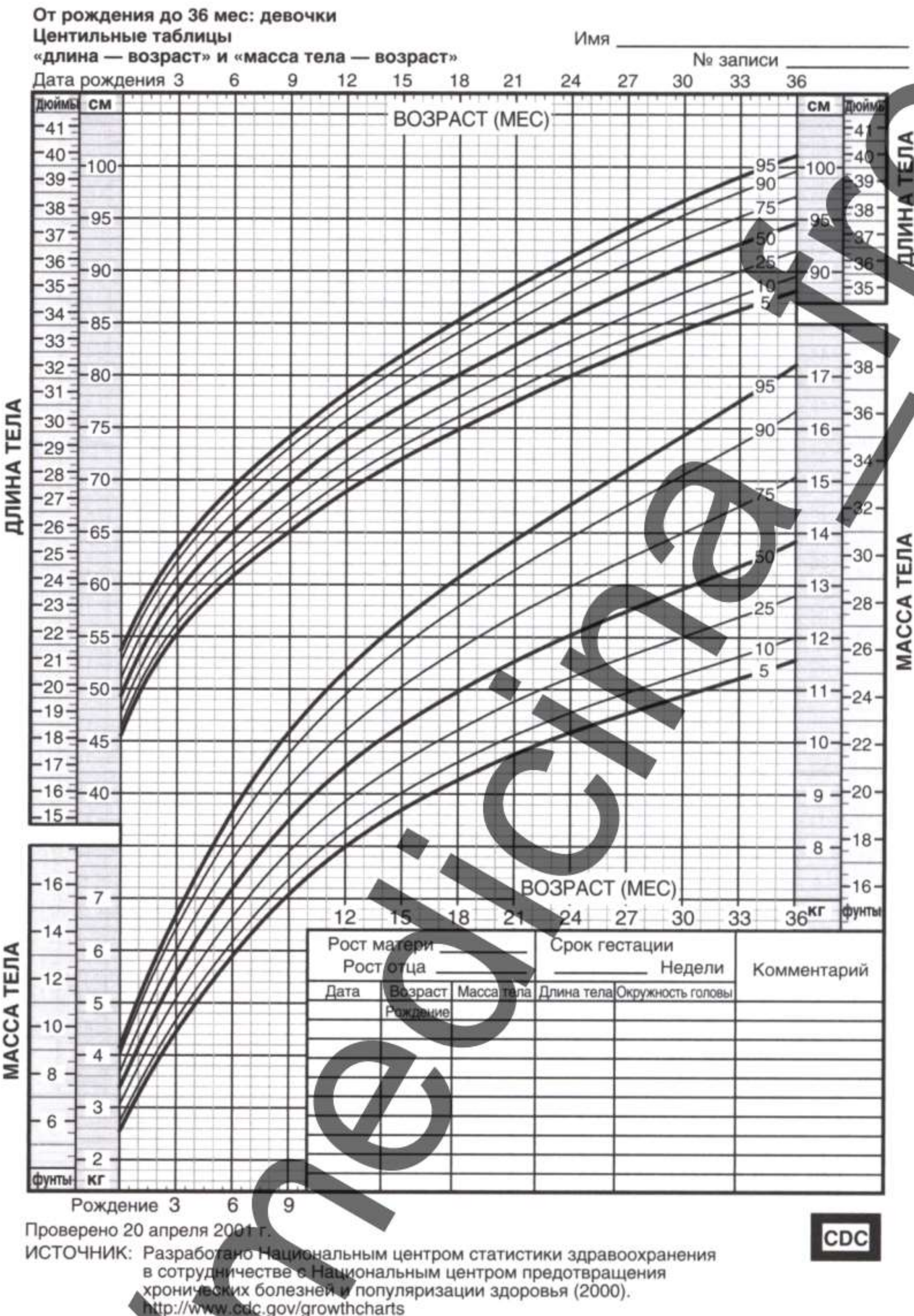


Рис. 2.5. Центильные таблицы для девочек «длина тела — возраст» и «масса тела — возраст» (от рождения до 36 мес). [Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по предотвращению хронических болезней и оздоровлению населения, 2000. Доступно: http://www.cdc.gov/growthcharts; просмотрено в октябре 2010]

Во-вторых, перекрестные данные более ценны в период младенчества и детства по сравнению с подростковым возрастом, так как различия во времени начала полового созревания могут естественно влиять на нормальную скорость роста. С учетом этого Таннер (Tanner) и Дэвис (Davies) [10] разработали продленные графики роста с попыткой сконструировать форму кривой с центильным расширением, взятым из большого перекрестного исследования, таким образом учитывая вариабельность времени наступления полового созревания. Такие графики особенно нужны в оценке

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

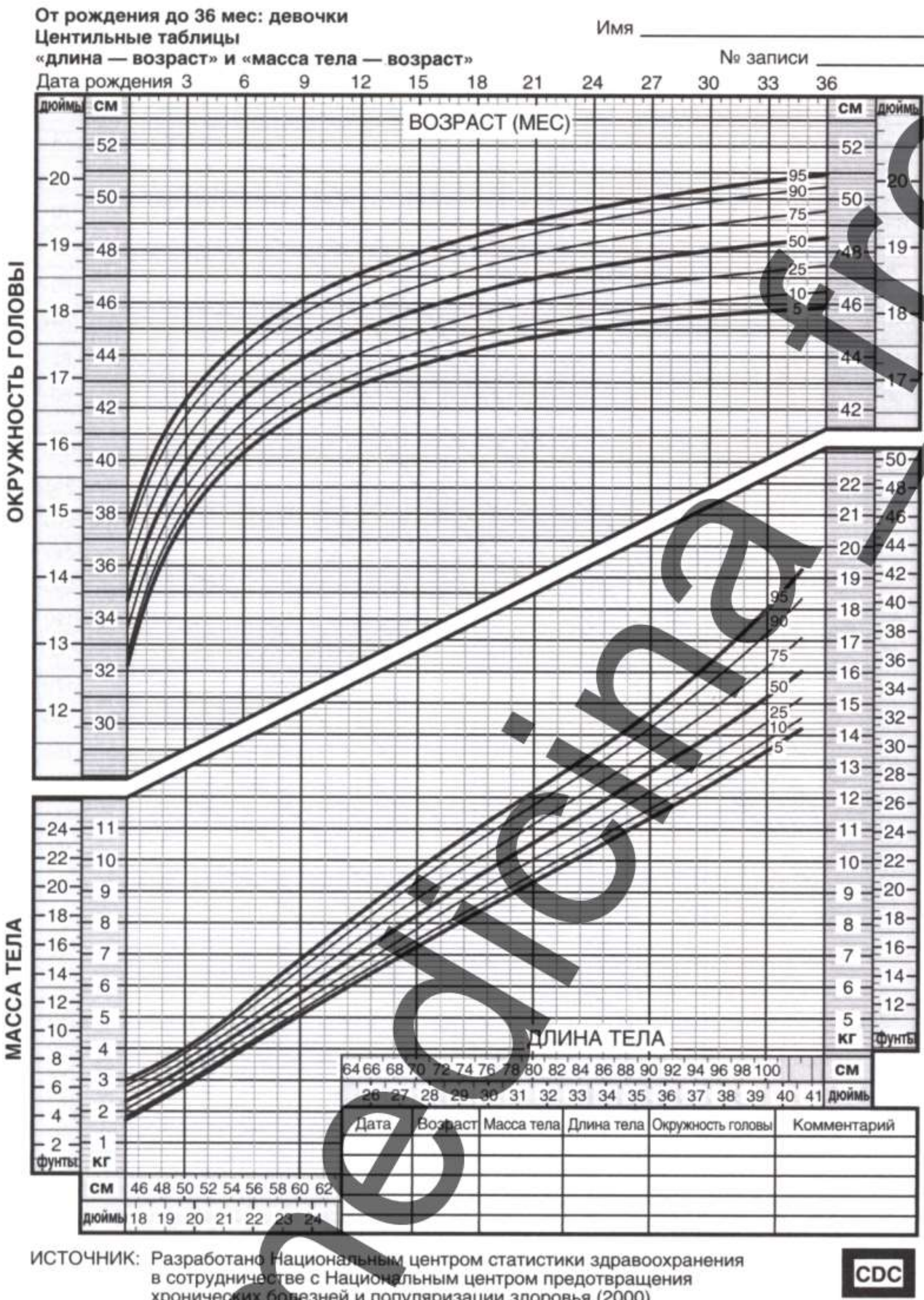


Рис. 2.6. Центильные таблицы для девочек «окружность головы — возраст» и «масса тела — длина тела» (от рождения до 36 мес). [Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по предотвращению хронических болезней и оздоровлению населения, 2000. Доступно: http://www.cdc.gov/growthcharts; просмотрено в октябре 2010]

роста в подростковый период и период полового созревания, а также для построения графика с показателями нескольких последовательных измерений у любого конкретного ребенка.

Данные перекрестных и продолжительных исследований роста использовали для разработки стандартов *скорости роста* (рис. 2.9 и 2.10). Важно подчеркнуть, что аккуратно задокументированные данные скорости роста бесценны при оценке ребенка с аномалиями роста. Существует естественная вариабельность нормальной скорости роста

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

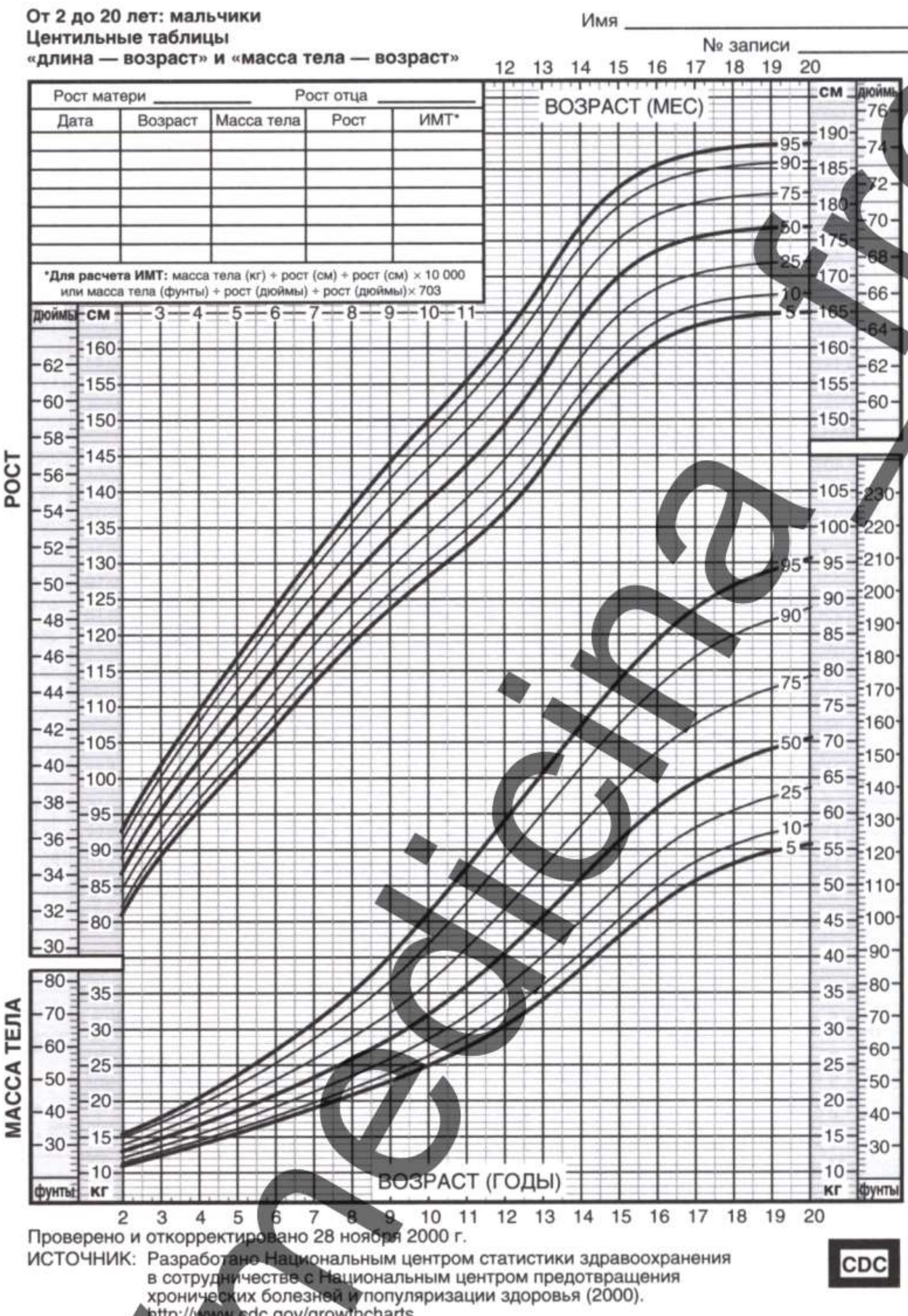


Рис. 2.7. Центильные таблицы для мальчиков «рост — возраст» и «масса тела — возраст» (от 2 до 20 лет). ИМТ — индекс массы тела. [Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по предотвращению хронических болезней и оздоровлению населения, 2000. Доступно: http://www.cdc.gov/growthcharts; просмотрено в октябре 2010]

детей в разном возрасте. Однако между возрастом 2 года и началом полового созревания дети растут с потрясающей привязкой к нормальным ростовым кривым. Любое пересечение ростовых центилей на графике роста в течение этого возрастного периода следует расценивать как аномалию и необходимость в дальнейшем наблюдении.

Специфичные для синдромов графики роста были разработаны для большого количества клинических состояний, ассоциированных с задержкой роста, таких как

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

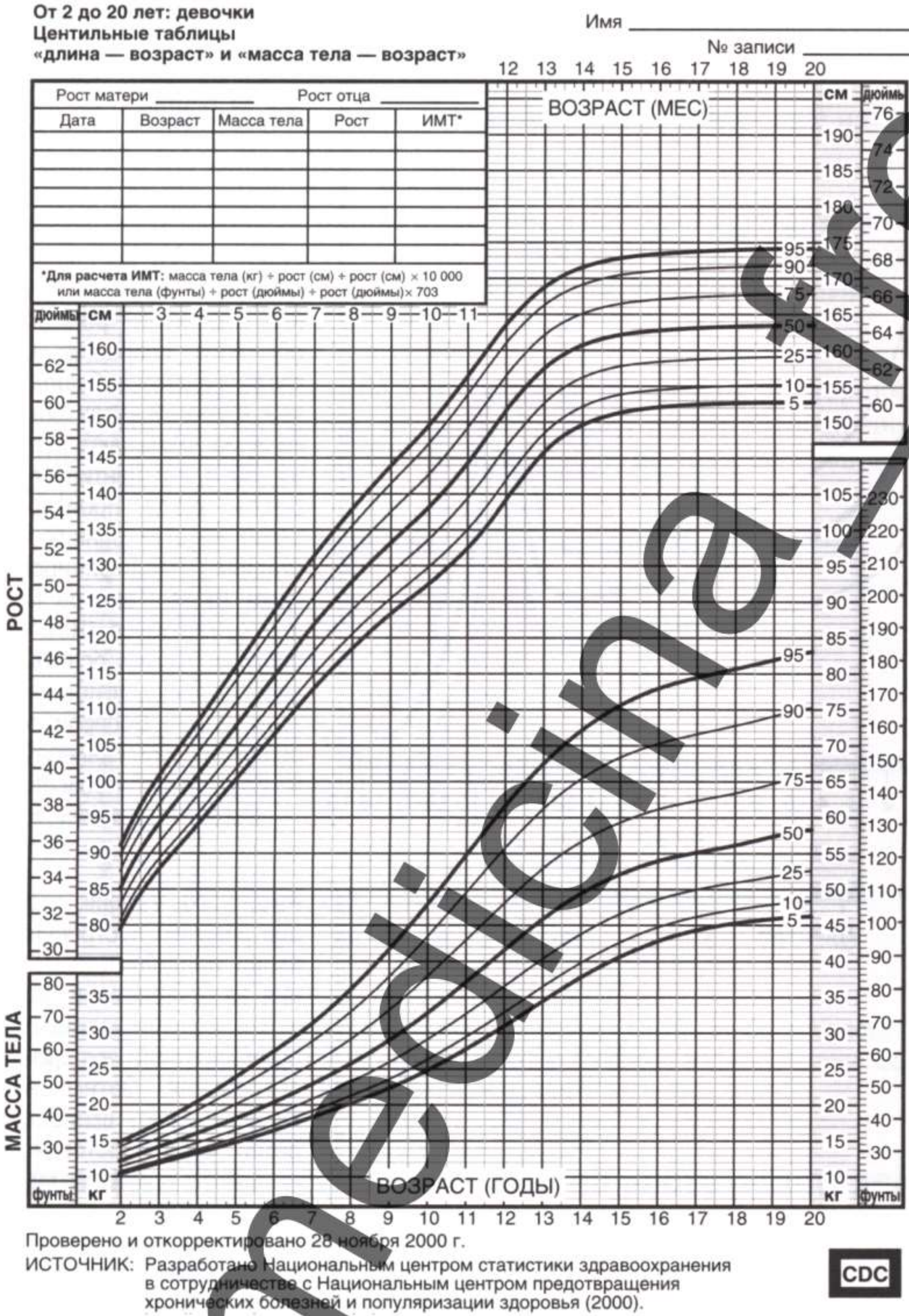


Рис. 2.8. Центильные таблицы для девочек «рост — возраст» и «масса тела — возраст» (от 2 до 20 лет). ИМТ — индекс массы тела. [Разработано Национальным центром статистики здравоохранения в сотрудничестве с Национальным центром по предотвращению хронических болезней и оздоровлению населения, 2000. Доступно: http://www.cdc.gov/growthcharts; просмотрено в октябре 2010]

СТ, [11] ахондроплазия [12] и синдром Дауна [13]. Такие профили роста неоценимы для оценки роста детей с этими клиническими состояниями. Отклонение роста от соответствующей заболеванию ростовой кривой предполагает возможность наличия еще одной причины задержки роста, такой как приобретенный аутоиммунный гипотиреоз у детей с синдромом Дауна или СТ.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

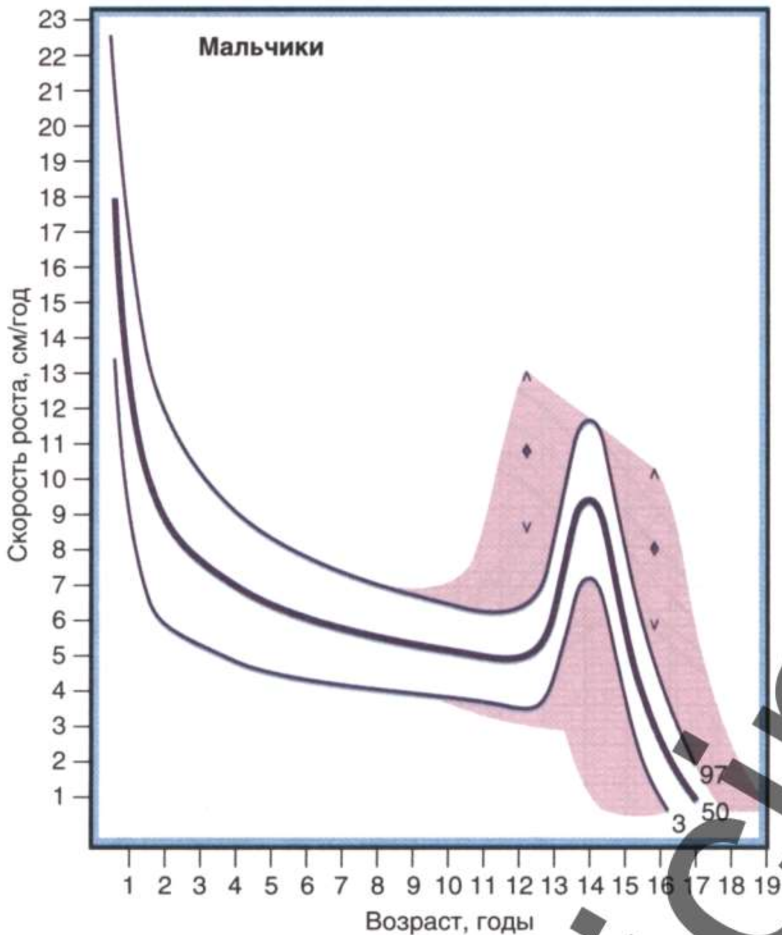


Рис. 2.9. График скорости роста для мальчиков, построенный на основании продолжительного наблюдения за британскими детьми. 97, 50 и 3-й центили определяют общий принцип роста в период полового созревания. Затемненные участки показывают скорость роста тех детей, у кого ростовой скачок происходит в пределах двух стандартных отклонений раньше или позже обычного возраста, отраженного графическим изображением центилей. (*Стрелки вверх*, *ромбы* и *стрелки вниз* указывают соответственно 97, 50 и 3-й центили пиковой скорости, когда происходит скачок роста на этих ранних или поздних стадиях.) [Модифицированные графики Дж.М. Таннера (J.M. Tanner) и Р.Х. Уайтхауса (R.H. Whitehouse), построенные на основании данных, опубликованных в источниках литературы 10 и 30. Воспроизведено с разрешения Дж.М. Таннера (J.M. Tanner) и Castlemead Publications, Ward's Publishing Services, Herts, UK]

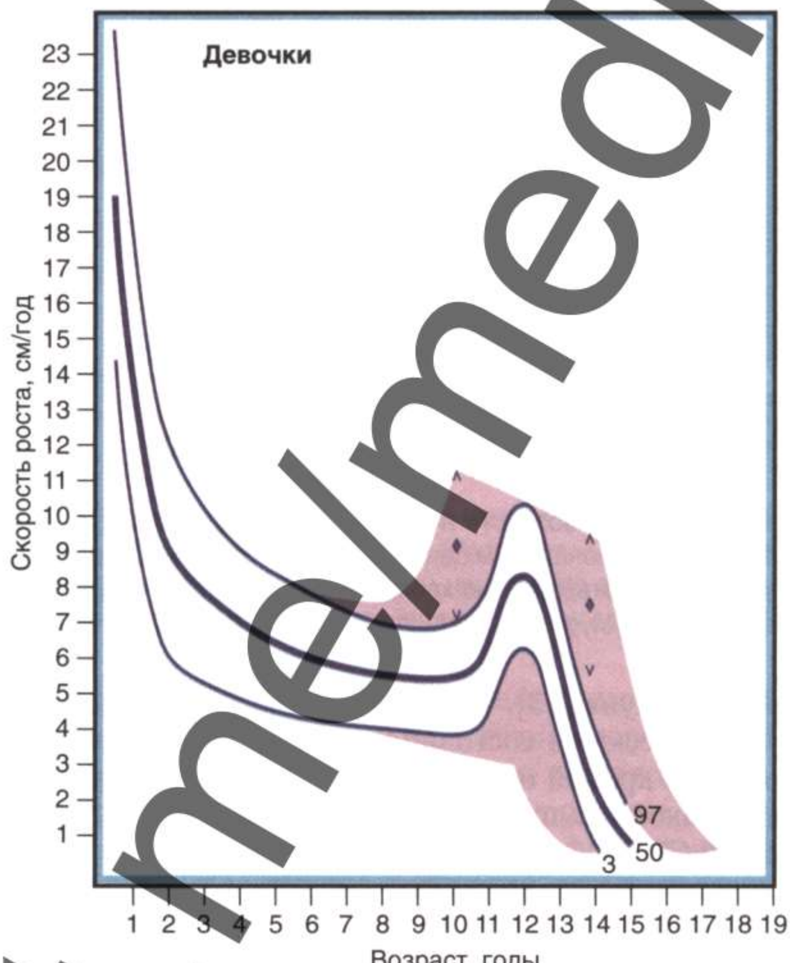


Рис. 2.10. График скорости роста для девочек, построенный на основании продолжительного наблюдения за британскими детьми. 97, 50 и 3-й центили определяют общий принцип роста в период полового созревания. Затемненные участки показывают скорость роста тех детей, у кого ростовой скачок происходит в пределах двух стандартных отклонений раньше или позже обычного возраста, отраженного графическим изображением центилей. (*Стрелки вверх*, *ромбы* и *стрелки вниз* указывают соответственно 97, 50 и 3-й центили пиковой скорости, когда происходит скачок роста на этих ранних или поздних стадиях.) [Модифицированные графики Дж.М. Таннера (J.M. Tanner) и Р.Х. Уайтхауса (R.H. Whitehouse), построенные на основании данных, опубликованных в источниках литературы 10 и 30. Воспроизведено с разрешения Дж.М. Таннера (J.M. Tanner) и Castlemead Publications, Ward's Publishing Services, Herts, UK]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Пропорции тела

Многие аномалии роста, в том числе низкорослость и избыточный рост, характеризуются *диспропорциональным* ростом. Следует выполнять следующие измерения как часть наблюдения при низкорослости.

1. Лобно-затылочное измерение окружности головы.
2. Нижний сегмент тела: расстояние от вершины лобкового симфиза до пола.
3. Верхний сегмент тела: разница между общим ростом и нижним сегментом тела (он так же может быть измерен, как рост сидя после вычитания высоты подставки или стула).
4. Размах рук.

Существуют опубликованные стандарты для измерения этих пропорций тела, что нужно отслеживать по отношению к возрасту пациента [14]. Отношение верхнего сегмента к нижнему изменяется от 1,7 в неонатальном периоде до немного менее 1,0 во взрослом возрасте (рис. 2.11).

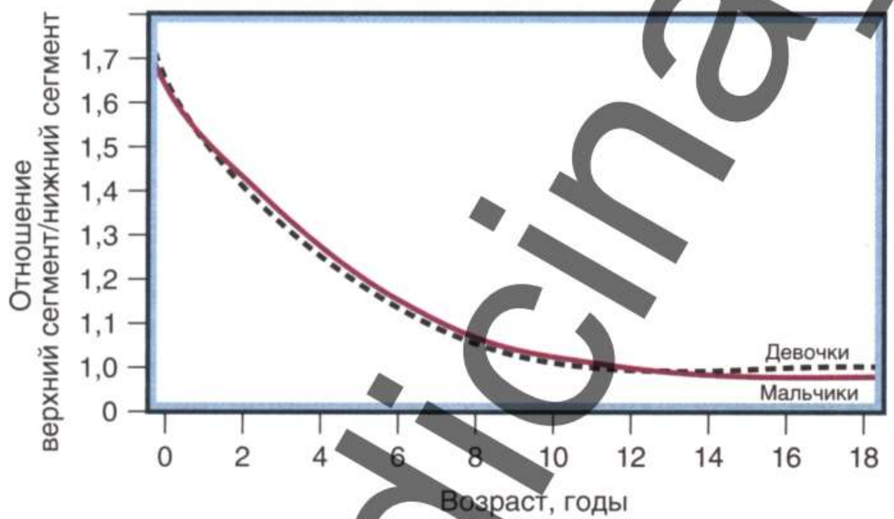


Рис. 2.11. Отношение верхнего сегмента к нижнему с рождения до 18-летнего возраста. [Данные из Wilkins L. The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1957]

Целевой рост, рассчитываемый по росту родителей

Генетические факторы — важные детерминанты роста и ростового потенциала. В связи с этим полезно оценивать рост пациента в соответствии с ростом сиблингов и родителей. Таннер (Tanner) и соавт. разработали график роста, который учитывал рост родителей при наблюдении за ростом детей с 2 до 9 лет [15]. Можно просто рассчитать ожидаемый конечный рост ребенка на основании роста родителей путем расчета среднего родительского роста — это средний рост родителей с учетом разницы между женщинами и мужчинами (13 см). Другими словами, средний родительский рост мальчика равен среднему росту его родителей плюс 6,5 см, а средний родительский рост девочки равен среднестатистическому росту родителей минус 6,5 см.

Вследствие стремления к средним показателям [16, 17] дети низкорослых родителей, по всей видимости, должны быть менее низкорослыми, чем их родители, а дети высокорослых родителей — менее высокорослыми. В связи с этим средняя точка генетически предопределенного *целевого ростового диапазона* ребенка представляет 80% разницы между средним родительским ростом ребенка и средним ростом взрослого человека того же пола [16]. К примеру, если рост отца мальчика 168 см, а матери 153 см, его средний родительский рост 167 см, что на 10 см ниже среднего роста взрос-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

лого мужчины (177 см). В связи с этим целевой рост мальчиков имеет центр в точке 169 см, которая на 8 см ниже, чем средний рост взрослого мужчины. Более чем у 95% детей конечный рост соответствует диапазону в пределах 10 см от рассчитанной таким образом точки [15, 16]. У детей с экстремально низким ростом (≥3 SD) рост отца может более строго коррелировать с ростом пациента, а рост матери может в большей степени влиять на длину тела при рождении [18].

Созревание скелета

Ростовой потенциал трубчатых костей можно оценить при наблюдении прогрессирования оссификации в эпифизах. Точки окостенения скелета появляются и прогрессируют у здоровых детей в определенном порядке, и это костное созревание можно сравнить с нормальными возрастными стандартами. Это лежит в основе определения *костного возраста*, или *скелетного возраста*, — количественного выражения степени соматической зрелости, служащего отражением стадии роста и созревания. Костный возраст также отражает степень старения костной пластинки, поэтому служит полезным дополнением при оценке ростового прогноза (то есть конечного роста во взрослом возрасте), как было освещено ранее в этой главе.

Идентифицированы не все факторы, детерминирующие процесс нормального созревания скелета, но генетические факторы и множество гормонов, в том числе тироксин (T_4), ГР и стероиды гонад, участвуют в этом процессе [19]. В конечном счете прекращение роста происходит после истощения пролиферативной способности хондроцитов ростовой пластинки [20]. Эстрогены играют важную роль в этом процессе: в исследованиях на животных выявлено, что эстрогены ускоряют старение ростовой пластинки [21], а исследования с участием пациентов с мутациями рецептора к эстрогенам [22] или фермента ароматазы [23, 24] продемонстрировали, что эстрогены в первую очередь ответственны за закрытие эпифизов [25].

Фазы нормального роста

Во внутриутробном периоде, раннем и среднем детстве и подростковом периоде рост идет с различной скоростью, а затем останавливается после закрытия ростовых пластинок в длинных трубчатых костях и позвонках. Карлберг (Karlberg) и соавт. разделили кривую нормального линейного роста на три взаимно дополняющие, сопоставимые между собой фазы [26, 27]: фазу младенчества, начинающуюся в середине срока гестации с быстро замедляющимся ростом приблизительно до 3–4-летнего возраста; фазу детства с постепенно замедляющимся ростом в раннем подростковом периоде; сигмовидную пубертатную фазу, включающую пубертатный ростовой скачок. Средние показатели пренатального роста от 1,2 до 1,5 см в неделю, которые значительно варьируют (рис. 2.12). Скорость роста в длину в середине гестации 2,5 см в неделю падает до 0,5 см в неделю вскоре после рождения. Скорость роста (см. рис. 2.9 и 2.10) в среднем составляет около 15 см в год в течение первых 2 лет жизни, в дальнейшем он замедляется приблизительно до 6 см в год в середине детства. В течение этого времени рост нормального ребенка, отмеченный на ростовой кривой, обычно остается в пределах своего ростового коридора. Это означает, что ростовая кривая не пересекает центильные линии на графике роста.

Препубертатный рост девочек и мальчиков сходен. Разница в росте между женщинами и мужчинами, составляющая в среднем 13 см, определяется двумя факторами. Во-первых, мальчики растут в среднем на 2 года дольше девочек, так как у девочек половое созревание начинается раньше, и соответственно раньше заканчивается рост. В связи с этим препубертатный рост больше у мальчиков; на момент начала полового

https://t.me/medicina_free

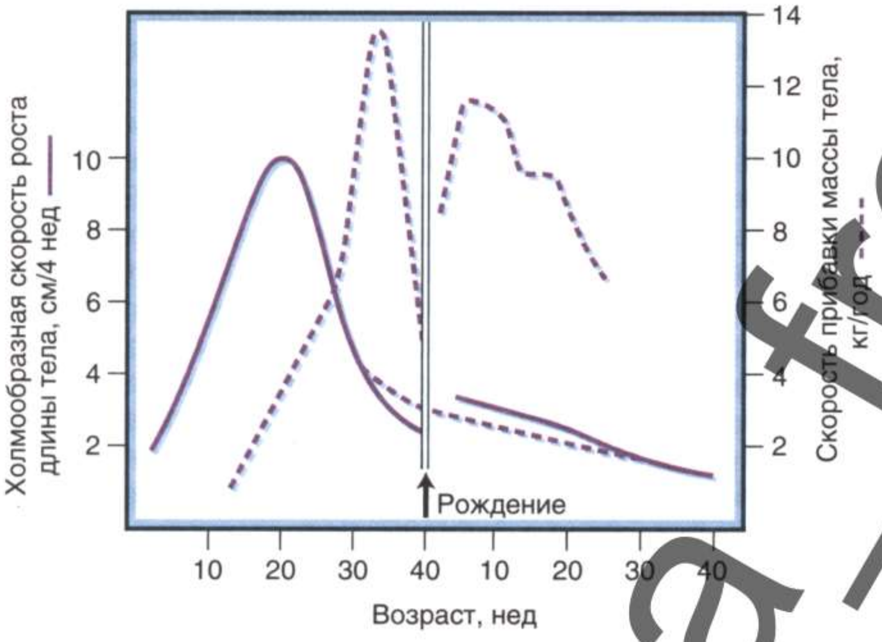


Рис. 2.12. Скорость линейного роста и прибавки массы тела в период внутриутробного развития и в течение первых 40 нед после рождения. Скорость роста выражена в сантиметрах в неделю. Сплошная линия изображает реальную скорость роста; пунктирная линия, соединяющая графики пренатальной и постнатальной скорости роста, изображает теоретический график роста без внутриутробного торможения на поздних сроках гестации. Расположенные выше пунктирные линии изображают скорость прибавки массы тела. [Данные из Tanner J.M. Fetus into Man. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1978]

созревания они на 8–10 см выше, чем девочки на момент начала полового созревания [16]. Во-вторых, мальчики достигают большей максимальной пубертатной скорости роста, чем девочки, что дает им на 3–5 см больший пубертатный ростовой скачок. Время начала полового созревания у здоровых детей варьирует, что приводит к нормальной вариации времени пубертатного ростового скачка. Однако у большинства здоровых детей конечный рост не подвержен влиянию хронологического возраста на момент начала пубертатного ростового скачка, так как дополнительное время для препубертатного роста, который идет при позднем половом созревании, сбалансировано тем фактом, что прибавка роста в период полового созревания тем меньше, чем позднее он начинается (см. рис. 2.9 и 2.10). После периода полового созревания пролиферация хондроцитов в ростовой пластинке тормозится, и физиологическое старение происходит вследствие истощения стволовых клеток в замирающей зоне роста [28, 29].

Существует два варианта нормального роста, но с характерными проявлениями, приводящими к тому, что дети, имеющие такие особенности, часто находятся под наблюдением по поводу нарушения роста. Эти два варианта — пересечение линейных центилей в период младенчества и конституциональная задержка роста и развития (КЗРР). Во многих случаях детей с подобными нормальными вариантами роста бывает сложно отдифференцировать от детей с нарушением роста.

ПЕРЕСЕЧЕНИЕ ЛИНЕЙНЫХ ЦЕНТИЛЕЙ В МЛАДЕНЧЕСТВЕ

Как при постнатальном росте, генетические факторы и факторы окружающей среды становятся важными детерминантами роста плода и размера младенца (массы тела и его длины) при рождении. Однако есть существенные различия между теми факторами, которые влияют на размеры при рождении, и факторами, влияющими на процесс роста в детстве и конечный рост во взрослом возрасте. Корреляция между длиной тела при рождении и конечным ростом во взрослом возрасте значительно меньше, чем между длиной тела при рождении и ростом в следующие годы детства [30].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Отцовский рост влияет на рост при рождении, как и на рост во взрослом возрасте; это индикатор генетического влияния на рост. Хотя материнский и отцовский рост вносят равный вклад в процесс роста в детстве и конечный рост взрослого, влияние материнского роста на длину тела при рождении может доминировать над отцовским [31, 32]. Однако в некоторых исследованиях обнаружено одинаковое влияние материнского и отцовского роста на размеры при рождении [33]. Питание и здоровье будущей матери оказывают значительное влияние на рост плода. Материнская масса тела оказывает положительное влияние, а курение во время беременности — отрицательное. Сахарный диабет у матери обладает стойким положительным влиянием на рост плода. Пренатальные детерминанты роста могут привести, например, к тому, что ребенок, который вырастет до роста ниже среднего, при рождении будет иметь размеры, превышающие стандартные. С этой точки зрения нельзя считать необычными показатели длины тела младенца, пересекающие центильные кривые на графике роста. И действительно, для процесса роста младенца более типично пересекать центильные кривые, нежели следовать одной центильной кривой с рождения в течение детства: приблизительно 1/3 младенцев имеют показатели длины тела, пересекающие центильные кривые, чей график роста перемещается вверх, и приблизительно у 1/3 график с показателями длины тела пересекает центили, перемещаясь вниз [32, 34]. У большинства здоровых младенцев, чьи показатели пересекают центили, это происходит в течение первых 6–12 мес, хотя у некоторых здоровых младенцев показатели пересекают центили после первого года жизни.

Младенцев, небольших по размеру при рождении, можно разделить на (1) тех, кто мал вследствие преждевременных родов и имеет размеры, нормальные для своего гестационного возраста, и (2) тех, кто имеет маленькие размеры для своего гестационного возраста (МРГВ). МРГВ обычно определяют как длину или массу тела при рождении (или оба показателя) ниже 3-го центиля (или иногда ниже 10-го центиля) для срока гестации [35]. Некоторые младенцы, рожденные с МРГВ, представляют собой ту небольшую долю детей, чей генетический потенциал стал причиной небольшого размера при рождении, и можно ожидать, что они будут иметь небольшие размеры на протяжении детства и во взрослой жизни. Однако многие младенцы с МРГВ вследствие ЗВУР имеют генетический потенциал, от которого не ожидают результата в виде низкого роста во взрослом возрасте. Большинство младенцев с небольшими размерами при рождении, как с нормальными для своего гестационного возраста, так и с МРГВ, имеют ростовой скачок и достигают роста выше 3-го центиля в течение первых 2 лет жизни. Однако до 10% младенцев с ЗВУР не демонстрируют такого скачка роста [36, 37]. Патологические аспекты ЗВУР и МРГВ у детей, не имеющих ростового скачка, освещены далее.

КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА РОСТА И РАЗВИТИЯ

Конституциональная задержка роста и развития (КЗРР) — вариант нормального роста [38]. Этот термин подразумевает вариант ростового процесса детей, которые вступят в период полового созревания позже большинства. Они имеют нормальные размеры при рождении, а конечный рост соответствует генетическому потенциалу. Однако в течение большей части детства они растут по центильной кривой ниже ожидаемой в соответствии с генетическим потенциалом. Обычно у таких детей отмечают низкую скорость роста в течение первых лет жизни, из-за чего их график роста пересекает центильные кривые, стремясь вниз, и к 2-летнему возрасту их рост соответствует 5-му центилю или ниже. После 3-летнего возраста скорость их роста обычно нормальная, поэтому их рост в дальнейшем обычно идет параллельно 5-му центилю вплоть до подросткового возраста, хотя в некоторых случаях SDS роста может продолжать постепенно снижаться в середине детства [38, 39]. Их рост еще больше отклоняется от среднестатистического в раннем подростковом возрасте вследствие

https://t.me/medicina_free

снижения скорости роста перед началом полового созревания у этих детей по сравнению с ускоряющимся ростом среднего стандартного ребенка с наступлением полового созревания.

В конце концов дети с КЗРР имеют поздний ростовой скачок, соответствующий их половому созреванию, и это приводит их рост в соответствие с нормальным диапазоном роста у взрослых. Конечный рост часто соответствует нижним значениям родительского целевого диапазона, а некоторые пациенты превышают целевой рост [40–42], хотя, вероятно, эта находка, по крайней мере отчасти, бывает результатам отбора детей, участвующих в подобных исследованиях. Однако очевидно, что задержанный ростовой скачок может дополнительно влиять на рост позвоночника, что приводит к снижению соотношения верхнего сегмента к нижнему и, возможно, вносит вклад в ограничение конечного роста [43]. По результатам исследований также сообщают, что у препубертатных мальчиков с КЗРР снижена МПКТ [44], но в молодом взрослом возрасте в большинстве случаев дефицит МПКТ нивелируется [45, 46].

Долгосрочные изменения роста

Существует удивительно мало данных относительно роста человека до XVIII века, когда измерения новобранцев в армии стали постоянными. Скелетные останки из прошлого ледникового периода показывают, что рост взрослого человека 10 000–20 000 лет назад существенно не отличался от роста современных взрослых, хотя эта информация очень фрагментарна [47]. Было высказано предположение, что снижение роста произошло при внедрении сельскохозяйственных культур приблизительно 5000 лет назад, с ослаблением роста в результате сочетанного влияния дефицита нутриентов, роста популяции и распространения инфекционных заболеваний.

Армейские новобранцы XVIII и XIX вв. были явно ниже современных, при этом необходимо принимать во внимание, что солдат обычно рекрутировали из низких социально-экономических классов общества, и плохие здоровье и питание могли вносить свой вклад в плохой рост и позднее созревание [48]. Несмотря на тот факт, что мужчины в XX в. в среднем на 5–10 см выше, чем мужчины в XVIII в., о которых мы имеем информацию, бóльшая часть этой прибавки роста произошла за последние 100 лет и, возможно, отражает значительное улучшение в целом в питании и здоровье, наблюдаемое в западном мире. Эта тенденция прибавки роста, вероятно, остановилась во многих развитых странах в начале XXI века [49].

В связи с этим значимые изменения роста, вероятно, больше отражают фундаментальные изменения жизненных стандартов, нежели существенные генетические межпопуляционные различия. Можно предположить, что будущие экономические достижения в развивающихся странах приведут к увеличению роста и уменьшению межнациональных ростовых различий.

ЭНДОКРИННАЯ РЕГУЛЯЦИЯ РОСТА

Гипоталамо-гипофизарная ось: эмбриогенез и анатомия

Гипофиз — центральный орган, регулирующий рост. Гипофиз развивается из оральной эктодермы в ответ на индуцирующие сигналы нейроэпителия вентрального промежуточного мозга и истинных сигнальных градиентов, детерминирующих особенности экспрессии гипофиз-специфичных факторов транскрипции в развивающейся передней доле гипофиза [50]. Предшественник передней доли гипофиза,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

карман Ратке, формируется как направленная вверх инвагинация одноклеточного слоя эктодермы, который контактирует с нейроэктодермой предшественника вентрального гипоталамуса на эмбриональный день 8,5 (E8,5) в эмбрионе мыши [51], и может быть обнаружен у человека к 3-й неделе беременности. Нейрогипофиз (задняя доля гипофиза) происходит из нейральной эктодермы основания переднего мозга, который также развивается в III желудочек. Во время развития передней доли гипофиза дублирующие, но регионально специфичные и различные по времени паттерны экспрессии транскрипционных гомеобокс-факторов ведут к последовательному появлению окончательно дифференцированных типов клеток с E12,5 до рождения [51].

Инициация развития передней доли гипофиза зависит от способности оральной эктодермы отвечать на индуцирующие факторы нейрального эпителия вентрального промежуточного мозга [52]. Сигнал костного морфогенетического протеина 4 (BMP4) из вентрального промежуточного мозга служит критическим дорсальным нейроэпителиальным сигналом, необходимым для готовности передней доли гипофиза. Wnt5a и фактор роста фибробластов 8 (FGF8) также экспрессируются в промежуточном мозге в различных дублирующих паттернах с BMP4. Соответственно сигнал BMP2 происходит из границы региона оральной эктодермы, в которой экспрессируется сигнальный путь «звуковой еж» (SHH), первоначально равномерно экспрессируется в оральной эктодерме, селективно исключается из развивающегося кармана Ратке. Вентрально-дорсальный сигнал BMP2 и дорсально-вентральный сигнал FGF8 создают противоположные градиенты активности, которые, как предполагают, диктуют паралельные паттерны, лежащие в основе спецификации клеточных линий. Считают, что различная по длительности активность этих транскрипционных факторов в соответствующих областях совместно детерминирует специфические типы клеток. Градиент FGF8 детерминирует фенотип дорсальных клеток [52, 53], а дорсально экспрессирующиеся транскрипционные факторы включают Nkx-3.1, Six3, Pax6 [54] и предшественник PIT1 (PROP1) [55]. Время-специфичное затухание сигнала BMP2 необходимо для конечной дифференцировки вентрального типа клеток и вентрально экспрессирующихся транскрипционных факторов, включающих островковый-1 [islet-1 (Isl1)], Brn4, P-Frk и GATA2 [52, 55, 56]. PIT1 (кодируется геном *POU1F1*) необходим для развития соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов [57, 58], а орфанный ядерный рецепторный SF1 селективно экспрессируется в гонадотрофах [59, 60].

Вентрально-дорсальный градиент индуцирует GATA2 в соответствующий градиент в предполагаемых гонадотрофах и тиреотрофах, и высокое содержание GATA2 в наиболее вентральной области развивающейся передней доли гипофиза напрямую или опосредованно ограничивает экспрессию *POU1F1* вне предполагаемых гонадотрофов. В отсутствие PIT1 экспрессия GATA2 оказывается достаточной для индукции всего набора транскрипционных факторов, которые типичны для клеток типа гонадотрофов, в том числе SF-1, P-Frk и Isl-1. Соответственно дорсальное отсутствие GATA2 критично для дифференцировки PIT1-позитивных клеток в сомато/лактотрофы. Выдвинута гипотеза, что уровень экспрессии GATA2 в тиреотрофах ниже необходимого для подавления активации раннего активатора гена *POU1F*, что вызывает появление $PIT1^+$- и $GATA2^+$-клеток, предопределяющее судьбу тиреотрофов [56]. Pax6 играет роль в резко выраженном затухании вентральных сигналов, которые предопределяют клеточные линии тиреотрофов и гонадотрофов. При отсутствии Pax6 вентрально расположенные линии клеток, особенно тиреотрофы, распределяются дорсально под влиянием клеточных линий соматотрофов и лактотрофов [54], и мыши с мутантным Pax6 имеют дефицит ГР и пролактина (ПРЛ) [61].

Самый ранний маркер передней доли гипофиза — экспрессия α-субъединицы гликопротеина (αGSU), которая появляется у мышей на E11,5. Эти αGSU-поло-

https://t.me/medicina_free

жительные клетки также экспрессируют транскрипционный фактор Isl1 и маркируют популяцию дифференцирующихся тиреотрофов, что исчезает с рождением [53, 57, 62, 63]. αGSU экспрессируется в зрелых тиреотрофах и гонадотрофах. На сроке E12,5 тиреотрофы начинают дифференцироваться и синтезировать проопиомеланокортин [53, 63]. Интенсифицированная клеточная пролиферация в пределах кармана Ратке на сроке E12,5 приводит к формированию видимой зарождающейся передней доли гипофиза [51]. Определяемые тиреотрофы присутствуют на сроке 14 дней после зачатия, что характеризуется экспрессией *Tshb* на сроке E14,5 и следующей за этим экспрессией ГР и ПРЛ в соматотрофах и лактотрофах соответственно на сроке E15,5. Гонадотрофы становятся последним развивающимся классом клеток на сроке E16,5. Это проявляется экспрессией ЛГ и позднее ФСГ. В конечном счете зрелая железа оказывается населена по крайней мере пятью высокодифференцированными типами клеток. От вентральной к дорсальной поверхности они представлены гонадотрофами, тиреотрофами, соматотрофами, лактотрофами и кортикотрофами [52]. Кроме этого, некоторые из этих транскрипционных факторов также участвуют в клеточно-специфичной экспрессии и регуляции генетических продуктов этих типов клеток гипофиза: с кортикотрофами, синтезирующими АКТГ, тиреотрофами, продуцирующими тиреотропин, или тиреотропный гормон (ТТГ), гонадотрофами, выделяющими гонадотропины (ЛГ и ФСГ), соматотрофами, синтезирующими ГР, и лактотрофами, продуцирующими ПРЛ. Факторы развития, играющие роль в развитии и дифференцировке гипофиза *in vivo*, представлены на рис. 2.13.

У человека клетки, секретирующие ГР, можно обнаружить в передней доле гипофиза к 9 нед гестации [64], а сосудистые соединения между передней долей гипофиза и гипоталамусом развиваются приблизительно в то же время [65], хотя синтез гормонов может начаться в гипофизе при отсутствии связи с гипоталамусом. Соматотрофы выявляют в гипофизе и у новорожденных с анэнцефалией [66].

У новорожденного гипофиз весит приблизительно 100 мг. У взрослого масса в среднем составляет около 600 мг, с колебаниями от 400 до 900 мг. Гипофиз несколько тяжелее у женщин по сравнению с мужчинами и увеличивается во время беременности [67]. Средний размер гипофиза взрослого 13×9×6 мм [68]. Передняя доля в норме составляет 80% массы гипофиза. Гипофиз расположен в турецком седле, сразу над клиновидной костью и частично окруженный ею. Размер турецкого седла — хороший показатель размера гипофиза, и он может быть снижен у ребенка с гипоплазией гипофиза. Перекрест зрительных нервов локализован перед гипофизом, и в связи с этим супраселлярный рост опухоли гипофиза может манифестировать с жалоб на проблемы со зрением или ухудшение периферического зрения. Более того, развитие нейрогипофиза и аденогипофиза тесно связано, что ведет к потенциальной анатомической ассоциации аномалий центральной нервной системы (ЦНС) с гипоплазией гипофиза. К примеру, септооптическая дисплазия ассоциирована с рядом анатомических аномалий ЦНС и дефицитом питуитарных гормонов. Из-за этого у детей с врожденной слепотой или нистагмом следует исключать гипопитуитаризм.

Передняя доля гипофиза получает контролирующие сигналы от гипоталамуса через портальную циркуляторную систему (рис. 2.14) [65]. Гипоталамус получает сигналы от других участков мозга и окружающей среды, что приводит к высвобождению факторов, контролирующих синтез и секрецию гормонов гипофиза. Нейроны гипоталамуса, синтезирующие пептиды, заканчиваются в воронке гипофиза, входят в первичное сплетение портальной циркуляции гипофиза и транспортируются через портальные вены гипофиза в капилляры передней доли. Эта портальная система стебля гипофиза предоставляет средство коммуникации между нейронами гипоталамуса и передней долей гипофиза. МРТ стебля гипофиза дает важную анатомическую информацию о пациентах с гипопитуитаризмом.

https://t.me/medicina_free

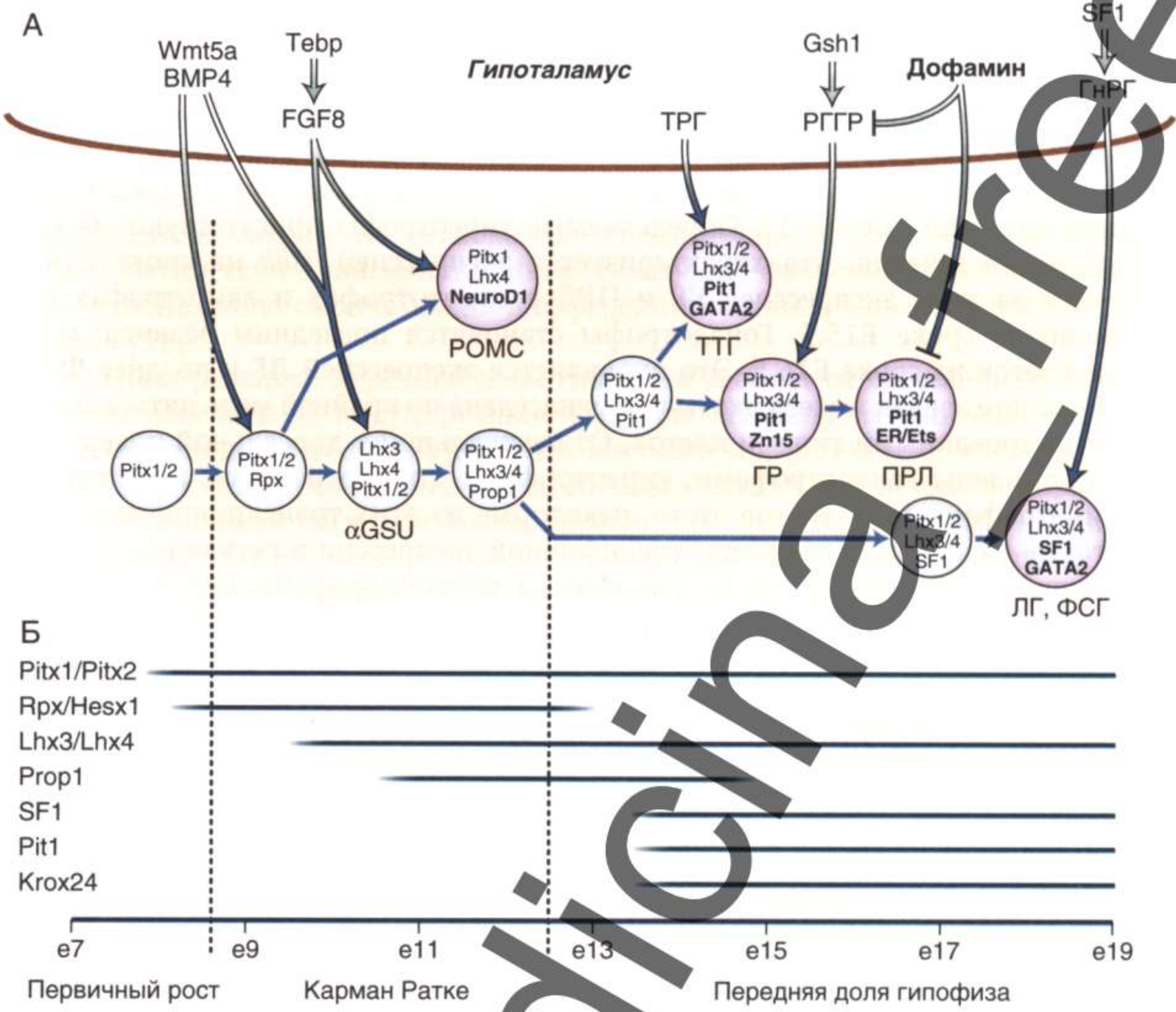


Рис. 2.13. Развитие линий питуитарных клеток. А — схематичное представление предшественников клеток гипофиза демонстрирует экспрессию распространенных транскрипционных факторов на каждой стадии развития. Окончательно дифференцированные клетки показаны как более крупные и затемненные круги вместе с синтезируемыми гормонами (специфичные для линии транскрипционные факторы в этих клетках выделены жирным шрифтом). Также изображено взаимодействие с транскрипционными факторами и сигнальными молекулами в гипоталамусе. Транскрипционные факторы представлены в нижней части (кроме SF1 и GATA2), наряду с факторами, продемонстрированными в верхней части. Б — время появления и исчезновения гипофизарных транскрипционных факторов в эмбриогенезе мыши. BMP4 — костный морфогенетический протеин 4; е — день эмбриогенеза; ER — рецептор эстрогена; FGF8 — фактор роста фибробластов 8; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; РГГР — рилизинг-гормон гормона роста; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; αGSU — α-субъединица гликопротеина; ЛГ — лютеинизирующий гормон; POMC — проопиомеланокортин; ПРЛ — пролактин; SF1 — стероидогенный фактор 1; ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; ТТГ — тиреотропный гормон (тиреотропин); Wmt5a — член 5А семейства MMTV сайта интеграции бескрылого типа; Hesx1 — гомеобокс, экспрессирующийся в клетках ES1 (гомеобокс кармана Ратке, Rpx); ГР — гормон роста. [Перепечатано с разрешения Lopez-Bermejo A., Buckway C.K., Rosenfeld R.G. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis // Trends Endocrinol. 2000. Vol. 11. P. 43]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

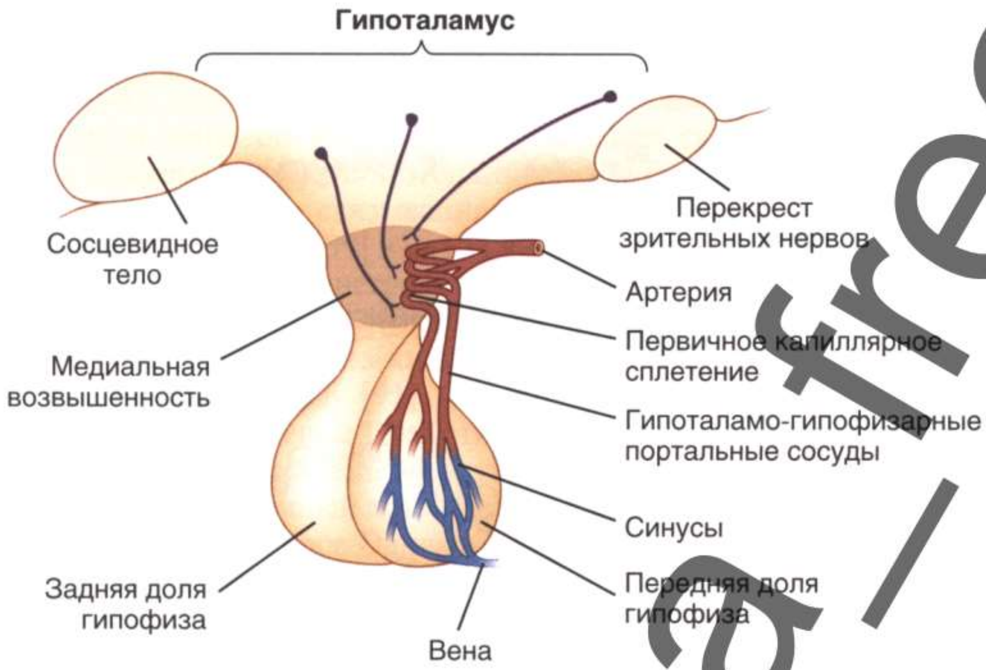


Рис. 2.14. Основные компоненты гипоталамо-гипофизарной портальной системы. [Из Guyton A.C., Hall J.C. Human Physiology and Mechanisms of Disease. 6th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997. 600 p. Использовано с разрешения]

Гормон роста

Человеческий ГР синтезируется как одноцепочечный 191-аминокислотный белок с массой 22 кДа, содержащий два интрамолекулярных дисульфидных связывающих участка (рис. 2.15). ГР имеет гомологичные последовательности с ПРЛ, хорионическим соматомаммотропином (ХС, плацентарным лактогеном) и вариантом ГР ГР-В с массой 22 кДа, секретируемым только плацентой и отличающимся от питуитарного ГР на 13 аминокислот. Гены, кодирующие эти протеины, наиболее вероятно, эволюционировали из общего гена-предшественника, несмотря на локализацию в различных хромосомах (хромосома 6 для ПРЛ и хромосома 17 для ГР) [69]. Гены ГР, ПРЛ и ХС имеют аналогичную структурную организацию, с четырьмя интронами, разделяющими пять экзонов. Субсемейство ГР включает пять членов с генами, расположенными на секции хромосомы 17 длиной 78 килооснований; 5'-3' порядок генов: ГР, псевдоген ХС, ХС-А, ГР-В и ХС-В. В норме около 75% ГР, секретированного гипофизом, составляет зрелая форма с массой 22 кДа. Альтернативный сплайсинг 2-го кодона приводит к делеции аминокислот с 32-й по 46-ю, создавая форму в 20 кДа, которая в норме составляет от 5 до 10% питуитарного ГР [69]. Остаток питуитарного ГР включает дезаминированные, *N*-ацетилированные формы и различные олигомеры ГР.

Пульсовой характер секреции ГР отражает взаимодействие двух гипоталамических регуляторных пептидов, РГГР и соматостатина (также называют ингибитором высвобождения соматотропина), под контролем других гипофизарных рилизинг-факторов ГР [70, 71]. РГГР секретируется нервными клетками в пределах гипоталамуса и связывается с рецепторами передней доли гипофиза, чтобы стимулировать пролиферацию, дифференцировку и рост соматотрофных клеток [72, 73], стимулировать секрецию и синтез ГР [74, 75]. Регуляция синтеза ГР с помощью РГГР регулируется преимущественно на уровне транскрипции и усиливается повышением уровня внутриклеточного цАМФ. Рецептор РГГР — член семьи B-III рецепторов, связанных с G-белком [76]. У карликовых трансгенных мышей со уменьшенным синтезом РГГР пролиферация соматотрофов гипофиза значительно снижена [77,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

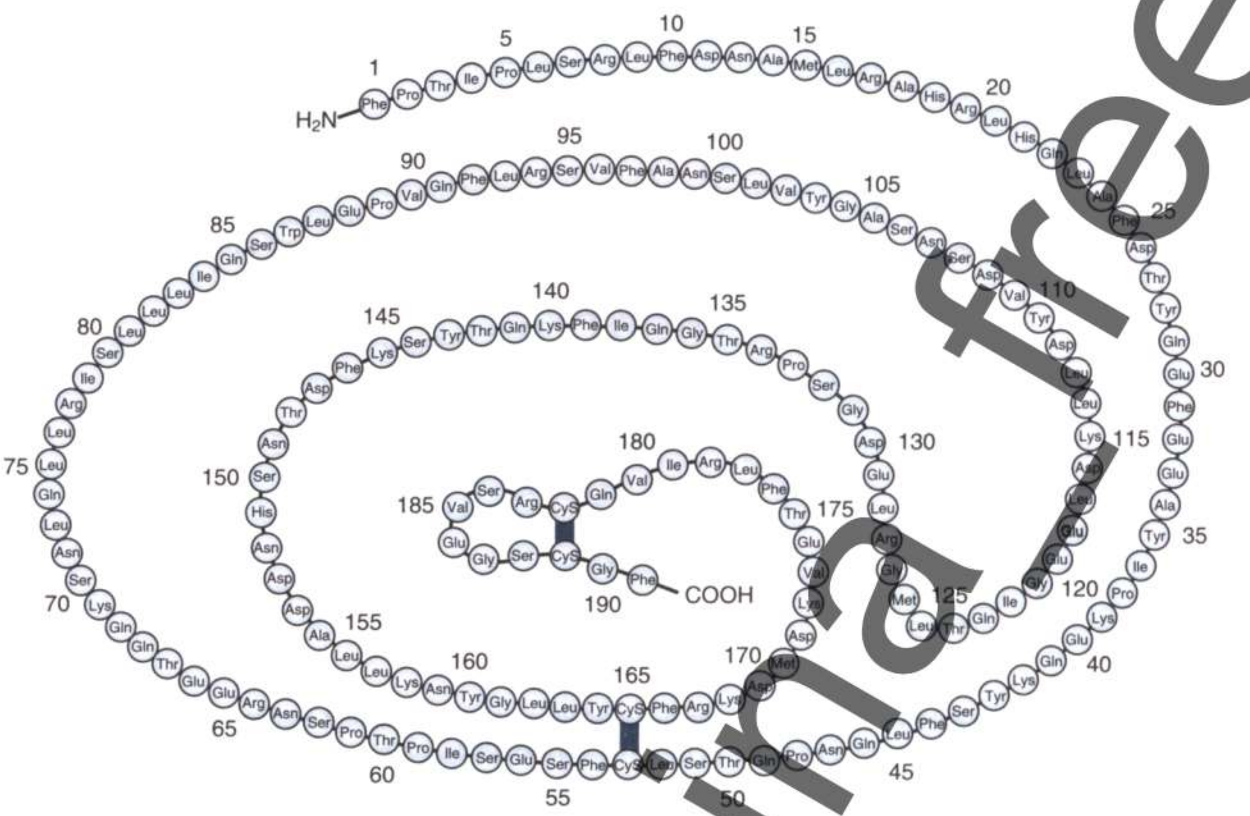


Рис. 2.15. Ковалентная структура гормона роста человека. [Из Chawla R.K., Parks J.S., Rudman D. Structural variants of human growth hormone: biochemical, genetic и clinical aspects // Annu. Rev. Med. 1983. Vol. 34. P. 519–547]

78]. Трансгенные мыши, избыточно экспрессирующие РГГР, растут быстрее, чем контрольная группа [79].

Соматостатин обладает большим влиянием на время и амплитуду импульсной секреции ГР и меньшим действием на регуляцию синтеза ГР. Импульсная секреция ГР *in vivo*, как считают, — результат одновременного снижения высвобождения соматостатина гипоталамусом и повышенного высвобождения РГГР [80]. И наоборот, «провал» секреции ГР возникает, когда соматостатин высвобождается в ответ на уменьшенную активность РГГР. Координированная секреция импульса ГР в ответ на секретагоги ГР происходит из ряда клеток ГР, связанных адгезивными соединениями, как подтверждается объемной реконструктивной 3D-микроскопией [81].

Регуляция реципрокной секреции РГГР и соматостатина не совсем ясна. Гипоталамус интегрирует сигналы стресса, сна, кровотечения, голода, гипогликемии и физической нагрузки через секрецию множества нейротрансмиттеров и нейропептидов, чтобы регулировать высвобождение этих гипоталамических факторов и в конечном счете влиять на секрецию ГР. Этот физиологический феномен формирует основу для ряда ГР-стимуляционных тестов, используемых при исследовании секреторных возможностей ГР или его резервирования. Секреция ГР также подвержена влиянию различных непептидных гормонов, в том числе андрогенов [82], эстрогенов [83], T_4 [84] и глюкокортикоидов [85, 86]. Механизмы, которыми эти гормоны регулируют секрецию ГР, могут включать воздействие на гипоталамус и гипофиз. К примеру, гипотиреоз и избыток глюкокортикоидов могут тормозить спонтанную и спровоцированную секрецию ГР. Стероиды гонад отвечают за подъем секреции ГР, характерный для полового созревания.

Синтетические гексапептиды, способные стимулировать секрецию ГР, называют секретагогами ГР [76]. Это пептиды стимулируют высвобождение ГР и усиливают его ответ на РГГР, хотя они работают с рецепторами, отличными от используемых РГГР в гипоталамусе и гипофизе. Койима (Kojima) и соавт. [87] обнаружили натуральный

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

лиганд, названный *грелином*, — 28-аминокислотный белок с *n*-октаноилированными тремя остатками серина. Преимущественно он образуется в кислотосекретирующих клетках желудка (и на протяжении желудочно-кишечного тракта [88]), гипоталамусе, сердце, легких и жировой ткани. Грелин обладает сильным дозозависимым ГР-рилизинговым эффектом [89] и потенцирует РГГР-зависимую секрецию ГР. Высвобождение ГР — следствие связывания грелина с рецепторами секретагогов ГР 1а на соматотрофах в гипофизе [89] и на РГГР-содержащих нейронах гипоталамуса [90]. Многие исследования продемонстрировали, что грелин обладает широким спектром эффектов, включая иммунную функцию, распознавание, регуляцию гонадной оси, костный метаболизм, желудочно-кишечную моторику, клеточную пролиферацию и сердечно-сосудистую систему [91]. Однако прямые эффекты грелина сложно отличить от относящихся к секреции ГР. Хотя грелин и имеет задокументированный физиологический эффект *in vivo*, мыши, нокаутированные по рецепторам секретагогов ГР 1а, имеют фенотип, аналогичный животным дикого типа, что предполагает, что грелин не оказывает влияния на рост. Однако компенсаторные механизмы могут быть объяснением этих находок [92, 93].

Недавно в исследованиях было задокументировано наличие положительной корреляции между грелином и антропометрическими параметрами в первые месяцы жизни — находка, усиливающая гипотезу, что грелин оказывает влияние на рост [94]. Два сообщения о мутациях рецепторов секретагогов ГР 1а при семейной низкорослости представляют противоположные доказательства [95, 96]. Дальнейшие исследования показали, что процесс старения может быть ассоциирован со сниженной экспрессией рецепторов секретагогов ГР в гипоталамусе [97] и системной концентрацией грелина [98]. В дополнение к прямому влиянию на линейный рост было показано, что грелин увеличивает энергетические запасы, стимулируя аппетит и влияя на периферический метаболизм глюкозы и липидов [99–101]. Эти данные предполагают, что грелин служит важным стимулом для распределения нутриентов, необходимых для роста и метаболизма, и центральным компонентом регуляторной системы ГР. Пероральные активные аналоги грелина рассматривали как терапевтические агенты при терапии ДГР, поскольку такое лечение представляет собой более физиологический подход к стимулированию импульсного высвобождения эндогенного ГР по сравнению с однократным ежедневным введением рекомбинантного ГР человека (соматропина). Однако не было однозначных доказательств терапевтической эффективности аналогов грелина в лечении состояний с ДГР.

Питуитарный аденилатциклаза-активирующий пептид — гипоталамический пептид, для которого была доказана эффективность в высвобождении ГР в культуре питуитарных клеток. Он принадлежит к суперсемейству гормонов, включающему глюкагон, секретин, глюкагоноподобный пептид 1, глюкагоноподобный пептид 2, РГГР, вазоактивный интестинальный пептид, пептид гистидин-метионин и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид. Нокаутирование гена специфического рецептора питуитарного аденилатциклаза-активирующего пептида (PAC1R) привело к 60% уровню смертности мышей, не имевших PAC1R, в течение первых 4 нед после рождения, подтверждая важность этого пептида, даже когда другие члены суперсемейства могут компенсировать некоторые из его функций [102]. Выжившие нокаутированные мыши продемонстрировали сниженное глюкозостимулированное высвобождение инсулина и нарушение толерантности к глюкозе. Это наблюдение предполагает, что питуитарный аденилатциклаза-активирующий пептид важен для метаболизма углеводов, предположительно через ГР.

Синтез и секреция ГР также регулируются пептидами — ИФР. Рецепторы, специфичные для ИФР-1 и ИФР-2, идентифицированы в гипоталамусе и гипофизе [103]. Продемонстрировано подавление секреции ГР под действием ИФР-1 или ИФР-2, или обоих факторов [104, 105], и спонтанная секреция ГР снижена у пациентов, получающих лечение ИФР-1 [106].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНА РОСТА У ЧЕЛОВЕКА

Эпизодическое высвобождение ГР из соматотрофов гипофиза приводит к непостоянному повышению сывороточных уровней ГР, разделенных периодами с низкими или неопределяемыми уровнями, в течение которых секреция ГР минимальна [80, 107]. Импульсная природа секреции ГР была продемонстрирована при частом заборе образцов сыворотки крови в сочетании с использованием чувствительных иммунометрических или хемилюминесцентных методов определения ГР [107]. В нормальных обстоятельствах в межимпульсных промежутках сывороточные уровни ГР менее 0,04 мг/л. Считают непрактичным оценивать секрецию ГР при случайном заборе образцов сыворотки крови. Исследования с экстенсивным забором образцов в различном возрасте у здоровых людей и при различных аномальных состояниях определили пульсовой характер секреции ГР, базальную секрецию и дневную вариабельность. Разработаны компьютерные программы, чтобы выявить, происходят ли изменения уровней ГР в различные возрастные периоды и в различных клинических ситуациях вследствие изменения секреторной массы или частоты секреции, нарушения клиренса или сочетания этих процессов [107, 108]. Деконволюционный анализ позволяет точно оценить количество ГР, секретируемое в одном импульсе, кинетику клиренса ГР, пульсовую амплитуду и частоту, а также количество секретируемого ГР в целом. Аппроксимация энтропии, меры, не зависящей от модели, применяется для количественной оценки уровня упорядоченности паттернов высвобождения ГР [109]. Вклад специфической природы пульсовой секреции ГР в его биологическое действие находится в процессе изучения [107, 108]. К примеру, стало известно, что лучший линейный рост ассоциирован с большими выбросами ГР относительно стандартной магнитуды с нерегулярной последовательностью (высокая аппроксиматическая энтропия) [110, 111].

Секретирующие ГР клетки выявлены к сроку гестации 9–12 нед, а иммунореактивный питуитарный ГР присутствует на 7–9-й неделе гестации [112]. Фетальные питуициты секретируют ГР *in vitro* к 5-й неделе, до дифференцировки гипоталамо-портальной сосудистой системы. Белок и матричная рибонуклеиновая кислота (мРНК) PIT1 экспрессируются, по крайней мере, к 6-й неделе гестации. Их избыточное присутствие на ранних стадиях гестации предполагает важную роль в дифференцировке и пролиферации клеток [113]. ГР можно выявить в сыворотке крови плода к концу I триместра с пиковыми уровнями около 150 мг/л в середине гестации [112]. Сывороточные уровни снижаются на поздних сроках беременности и ниже у доношенных, чем у недоношенных новорожденных, что, возможно, отражает по принципу обратной связи более высокое содержание пептидов ИФР, характерное для более поздних сроков гестации [114].

Средняя концентрация ГР снижается с 25–35 мг/л в неонатальном периоде до приблизительно 5–7 мг/л на протяжении детства и раннего полового созревания [115]. Пики 24-часовой секреции ГР в подростковом возрасте, несомненно, участвуют в формировании высокого уровня ИФР-1, характерного для полового созревания. Это повышение синтеза ГР в период среднего и позднего полового созревания обусловлено увеличением амплитуды импульсов и количества выбрасываемого ГР в большей степени, чем изменением частоты импульсов (рис. 2.16, 2.17) [108, 109, 115]. Бóльшая нерегулярность секреции ГР соответствует большему линейному росту [116]. При стабильном уровне белка, связывающего ГР (БСГР) [117], повышенный синтез ГР в пубертатном периоде оказывается ассоциирован с более высокими уровнями «свободного» ГР (рис. 2.18), потенциально увеличивая доставку ИФР-1 к тканям-мишеням. Эта повышенная активность оси ГР/ИФР вносит свой вклад в инсулинорезистентность, развивающуюся в период полового созревания [118]. Синтез ГР и ИФР начинает снижаться к позднему подростковому периоду и продолжает падать на протяжении всей взрослой жизни. У нормальных молодых взрослых мужчин происходит от 6 до 10 секреторных выбросов ГР за 24 ч, этот уровень соответствует наблю-

https://t.me/medicina_free

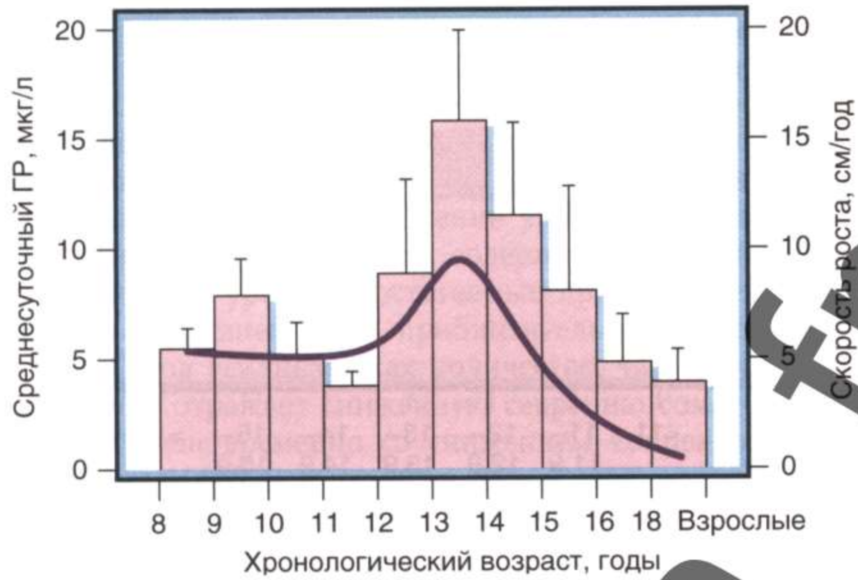


Рис. 2.16. Соотношение между среднесуточными уровнями гормона роста (ГР) и возрастом у мальчиков и мужчин. Столбцы показывают среднесуточные со стандартной ошибкой (+SE) показатели ГР (*левая ось*), полученные из 60 суточных профилей ГР здоровых мальчиков и мужчин, разделенных в соответствии с хронологическим возрастом. Наложена идеализированная кривая скорости роста, воспроизведенная по показателям 50-го центиля цельногодовой скорости роста североамериканских мальчиков [15]. [Из Martha P.M.Jr., Rogol A.D., Veldhuis J.D. et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 69. P. 563–570]

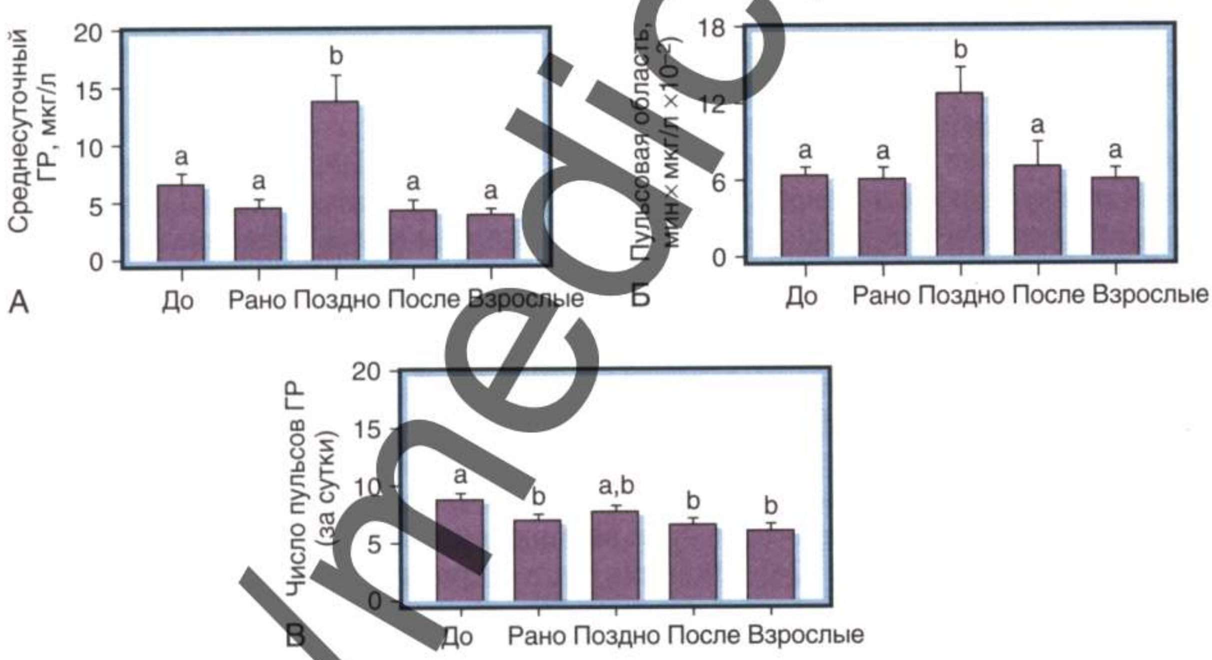


Рис. 2.17. А — среднесуточный уровень со стандартной ошибкой (+SE) гормона роста (ГР) для групп здоровых мальчиков на различных стадиях полового созревания. Б — средняя площадь со стандартной ошибкой (+SE) под кривой концентрации ГР относительно времени для индивидуальных пульсовых подъемов ГР, определено с помощью кластерного пульсового алгоритма выявления. В — число пульсовых волн (+SE), по данным кластерного алгоритма, в суточном профиле концентрации ГР мальчиков в каждой из пубертатных групп исследования. Отмечено, что изменения среднесуточного уровня ГР в большей степени определяются изменениями количества ГР, секретируемого в каждой пульсовой волне, чем частотой пульсации. На каждой панели столбцы, отмеченные одинаковыми буквами, статистически не различаются. [Из Martha P.M. Jr., Rogol A.D., Veldhuis J.D. et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 69. P. 563–570]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

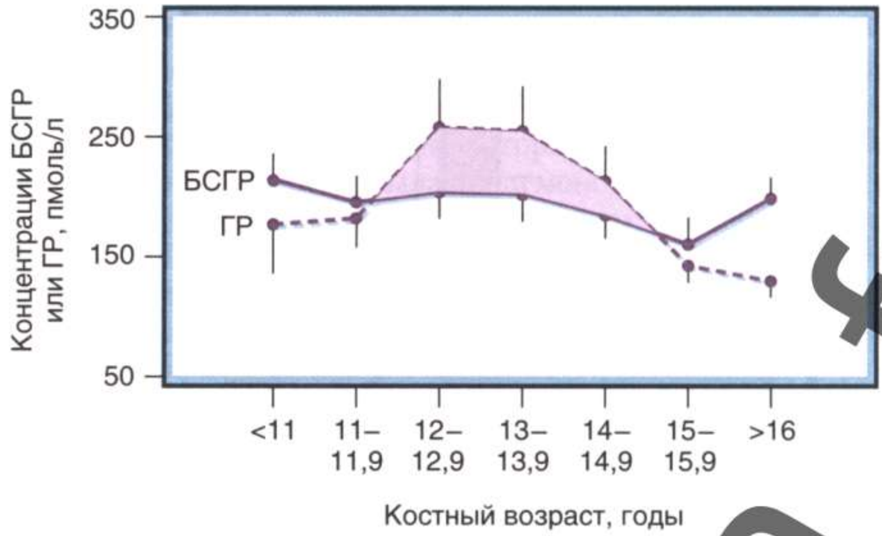


Рис. 2.18. Уровни гормона роста (ГР) и белка, связывающего ГР (БСГР), определенные у здоровых препубертатных мальчиков на протяжении подросткового периода. Уровни БСГР не меняются значительно во время полового созревания, но синтез ГР существенно увеличивается, и, следовательно, повышаются уровни ГР. Это предполагает, что во время данного периода может присутствовать большое количество «свободного ГР», приводящее к интенсивному синтезу инсулиноподобного фактора роста 1. [На основе данных из Martha and associates, in references 147 и 1021]

даемому у детей младшего возраста и подростков [107, 115]. С другой стороны, уровень 24-часовой секреции ГР у нормального мужчины варьирует от 0,25 до 0,52 мг/м^2 площади поверхности тела [86], что составляет около 20–30% пубертатного уровня. Это происходит преимущественно вследствие возрастного снижения амплитуды импульсов ГР [115]. Таким образом, половое созревание можно расценить как период «физиологической акромегалии», а в то же время старость с ее снижением секреции ГР была названа периодом *соматопаузы* [83, 119].

Физиологические состояния, влияющие на секрецию ГР, в дополнение к созреванию и взрослению включают сон [120], нутритивный статус [70, 121], голодание, физические упражнения [122], стресс [122] и стероиды гонад. Максимальная секреция ГР происходит в ночное время, особенно в начале первого медленноволнового периода сна (стадии III и IV). Сон с быстрым движением глаз, наоборот, ассоциирован с медленной секрецией ГР [120]. Циркадный ритм секреции соматостатина, на который накладываются эпизодические импульсы РГГР, — дополнительная причина ночного усиления секреции ГР [123].

При назначении тестостерона мальчикам с задержкой полового созревания спонтанное высвобождение ГР нарастало, но это изменение не повторялось при назначении неароматизируемых андрогенов, что, возможно, подчеркивает уникальную роль эстрогенов в секреции ГР [124]. Влияние тестостерона на сывороточный уровень ИФР-1 может отчасти быть независимым от ГР, так как люди с мутациями в рецепторе ГР имеют умеренный подъем содержания ИФР-1 в сыворотке крови в период полового созревания [125]. С использованием деконволюционного анализа, аппроксиматической энтропии и косинусного регрессионного анализа Велдгиус (Veldhuis) и соавт. [109, 124] провели прицельный анализ данных определения ГР высокочувствительными методами при интенсивном заборе образцов у детей препубертатного и пубертатного возраста обоих полов. В дополнение к большой секреторной импульсной массе, благодаря одновременно увеличенной амплитуде и длительности выброса ГР, они обнаружили, что половые стероиды селективно воздействуют на участки нейросекреторного контроля ГР: эстрогены повышают уровень базальной секреции ГР и усиливают нерегулярность высвобождения ГР, в то же время тестостерон увеличивает массу секреторных импульсов ГР и повышает концентрацию ИФР-1.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Ожирение характеризуется снижением синтеза ГР, что выражается в уменьшенном количестве импульсов секреции ГР и более коротком периоде его полужизни [126, 127]. Ожирение в детстве и подростковом возрасте характеризуется сниженным образованим ГР с нормальными концентрациями ИФР, повышенным содержанием БСГР и нередко ускоренным линейным ростом [127]. Гиперинсулинизм, ассоциированный с ожирением, становится причиной снижения уровня ИФР-связывающего белка 1 (ИФРСБ1) и, возможно, более высокого содержания «свободного» ИФР-1 [128]. Эндогенная секреция ГР и уровни, достигаемые при проведении стимуляционных тестов у пациентов с ожирением [129], приблизительно соответствуют диагностическому уровню ДГР. Голод усиливает как количество, так и амплитуду секреторных волн ГР, что, вероятно, отражает сниженную секрецию соматостатина и усиленное высвобождение РГГР, одновременно со снижением концентрации БСГР. Быстрые изменения содержания ИФРСБ в ответ на нарушение питания и уровня инсулина могут модифицировать влияние ИФР-1 на его отрицательную обратную связь и точки приложения [121, 127]. Масса тела также влияет на синтез ГР у нормальных препубертатных и пубертатных детей и взрослых [130–132].

РЕЦЕПТОР К ГОРМОНУ РОСТА И БЕЛКУ, СВЯЗЫВАЮЩЕМУ ГОРМОН РОСТА

Ген человеческого рецептора ГР локализован на хромосоме 5p13.1–p12, где он простирается более чем на 87 кб [133]. Ген рецептора ГР (*GHR*) состоит из 10 экзонов: экзон 1 содержит 5'-нетранслируемый регион, а экзоны с 2-го по 10-й кодируют три домена рецептора ГР — экстрацеллюлярный лиганд-связывающий домен, единственный трансмембранный домен и цитоплазматический домен для передачи сигнала [134]. Наиболее высокий уровень экспрессии *GHR* — в печени, за ней следуют мышечная и жировая ткани, почки и сердце. Несмотря на известный факт, что повсеместно экспрессирующиеся транскрипционные факторы связывают промотор *GHR*, мы мало знаем о том, как эти транскрипционные факторы координируют регуляцию экспрессии гена *GHR*. Рецептор состоит из 620 аминокислот с предполагаемой молекулярной массой 70 кДа до гликозилирования.

У человека обнаружены две изоформы *GHR* — полноразмерная форма и форма, имеющая делецию в экзоне 3 (*GHRd3*) с потерей 22-аминокислотного сегмента экстрацеллюлярного домена рецептора [135]. Аллель *GHRd3* присутствует приблизительно в 33% общей популяции [135]. В нескольких исследованиях изучали клиническую значимость аллеля *GHRd3* для роста и ответа на ГР при специфических заболеваниях.

ГР должен связываться с гомодимерным комплексом рецептора ГР, чтобы активировать его внутриклеточные сигнальные пути (рис. 2.19). Происходит димеризация субъединиц рецептора ГР до или после связывания ГР — это вопрос для обсуждения. Первоначально считали, что димеризация может произойти только после связывания ГР. ГР должен связаться с первой субъединицей, после чего комплекс ГР–рецептор ГР должен дифундировать сквозь мембрану, пока не войдет в контакт со второй субъединицей, что ведет к активации рецептора [136]. Однако на живых клетках было показано, что субъединицы рецептора ГР в неактивном (то есть несвязанном) состоянии подвержены конститутивной димеризации [137]. Две субъединицы соединяются благодаря своим трансмембранным доменам через лейциновую «застежку-молнию», со стерическим несоответствием экстрацеллюлярных доменов, предотвращая взаимодействие между партнерами идентичных рецепторов. Сайты связывания ГР на экстрацеллюлярных доменах двух субъединиц размещены асимметрично. В связи с этим как только ГР связывает конститутивный димер, он индуцирует ротацию двух субъединиц димера, которые передаются через трансмембранный домен, позволяя расположенной дальше по ходу транскрипции киназе активировать трансфосфорилирование.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

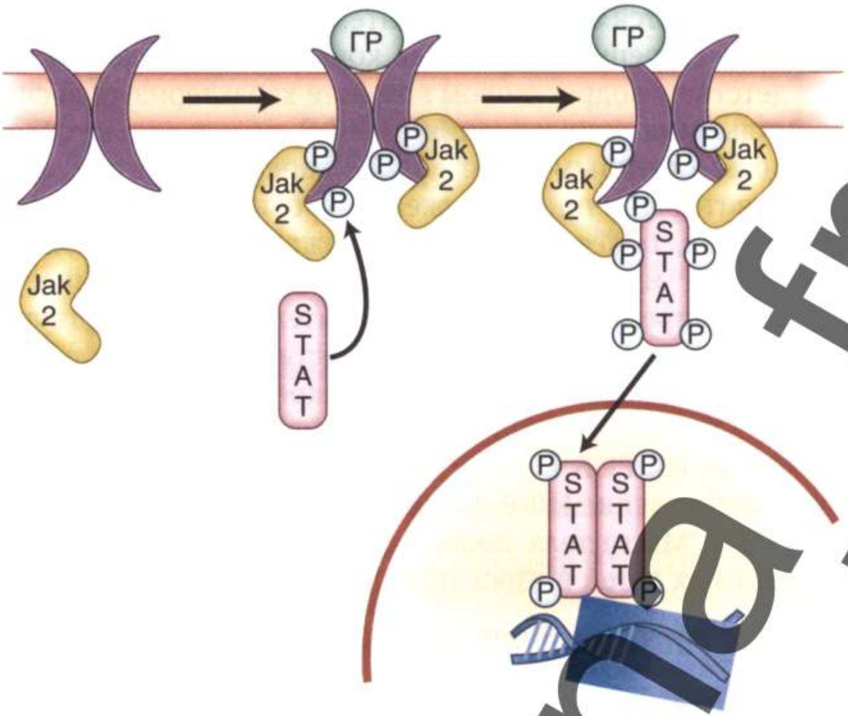


Рис. 2.19. Модель, изображающая внутриклеточные сигнальные промежуточные, индуцированные связыванием гормона роста (ГР) с рецептором ГР. Jak — Янус-киназа; P — фосфорилирование; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. [Из Le Roith D.C., Bondy S., Yakar J.-L. et al. The somatomedin hypothesis: 2001 // Endocrine Rev. 2001. Vol. 22. P. 53–74]

После связывания со своим рецептором ГР стимулирует фосфорилирование Янус-киназы 2 (JAK2 — от англ. *Janus kinase 2*) — тирозинкиназы, ассоциированной с ГР (см. рис. 2.19). При рекрутировании или активации молекула JAK2 вызывает фосфорилирование критических тирозинов в интрацеллюлярной порции рецептора ГР (один из видов трансфосфорилирования). Фосфорилированные тирозины на рецепторе ГР предоставляют докинг-сайты для критичных промежуточных белков STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции) [136]. STAT-белки стыкуются через свой SRC гомологичный 2 (SH2) домен с фосфотирозинами лиганд-активированных рецепторов, таких как рецептор ГР. После докинга фосфорилирование происходит у единичных тирозинов в области карбоксильного конца (С-конца) белка. Далее белки STAT диссоциируют с рецептором ГР, димеризуются, транслоцируются в ядро и связываются с ДНК благодаря своим ДНК-связывающим доменам, чтобы регулировать транскрипцию генов. У млекопитающих известно семь STAT. Считают, что из них STAT5B наиболее критично вовлечен в регулирование рост-стимулирующих действий рецептора ГР, как было показано в серии исследований с разрушением генов на моделях грызунов [138, 139]. ГР- и JAK2-зависимые фосфорилирование и активация были продемонстрированы для многих сигнальных молекул, которые после формирования гомодимеров или гетеродимеров переносятся в ядро, связываются с ДНК и активируют транскрипцию [140].

Показано, что сигналинг рецептора ГР может также приводить к активации экстрацеллюлярно-регулируемой киназы 1 (ERK1 — от англ. *extracellular-regulated kinase*) и ERK2, чтобы увеличить транскрипцию [141]. Как активация рецептора ГР ведет к активации ERK1/2 — вопрос для обсуждения. Было смоделировано JAK2-независимое, но SRC-зависимое фосфорилирование [130], так как существует JAK2-зависимый, но SRC-независимый механизм [142]. Эксперименты проводили с различными клеточными линиями, поэтому возможно, что механизмы активации ERK1/2 благодаря рецептору ГР различны в разных клеточных линиях. Неясно, какую роль играют эти пути в стимуляции ГР роста.

https://t.me/medicina_free

Есть сообщения о подавлении сигналинга ГР несколькими членами семьи ГР-индуцируемых супрессоров и сигналинга цитокинов (SOCS) [143]. Важность белков SOCS в контроле роста продемонстрирована при обнаружении гигантизма у мышей, нокаутированных по гену *Socs2* [144] — эффект, который требует присутствия ГР и активации STAT5B [145].

БСГР удлиняет период полужизни ГР, вероятно, благодаря нарушению клубочковой фильтрации, и модулирует его связывание с рецептором ГР. Он связывает ГР с высокой специфичностью и аффинностью, но с низкой емкостью — приблизительно лишь 45% циркулирующего ГР связано [117]. ИФРСБ формируется после протеолитического расщепления внеклеточного домена рецептора [146]. Содержание БСГР отражает уровень рецептора ГР и его активность. Таким образом, низкое количество БСГР ассоциировано с нечувствительностью к ГР [117]. Концентрация ИФРСБ низкая в раннем периоде жизни, поднимается на протяжении детства и выходит на плато в подростковом и взрослом возрасте [147, 148]. Уровень становится постоянным после полового созревания, имеет обратную корреляцию с 24-часовой секрецией ГР [147]. Нарушение питания, сахарный диабет, гипотиреоз, хроническая болезнь печени и наследственные аномалии рецептора ГР иногда ассоциированы с низким содержанием БСГР, в то же время ожирение, переедание, ранняя беременность и лечение эстрогенами ассоциированы с высокими уровнями БСГР [117]. В целом концентрация БСГР отражает содержание и активность рецептора ГР. Пациенты с нечувствительностью к ГР вследствие дефектов внеклеточного домена рецептора ГР имеют низкие уровни БСГР, поэтому количество БСГР можно использовать для выявления подобных случаев. Пациенты с нечувствительностью к ГР вследствие нерецепторных аномалий, дефектов внутриклеточного домена рецептора ГР или неспособности рецептора димеризоваться могут иметь нормальное количество БСГР [125].

Сигналинг рецептора ГР влияет на транскрипцию многих генов сразу (<3 ч после стимуляции), а некоторых — после более длительного периода стимуляции. После острой стимуляции ГР крыс с ДГР гены печени немедленно индуцируются благодаря включающим ГР сигнальным трансдукторам (STAT3, gp130, p38), ДНК-репараторным белкам, протеазам рецепторов и метаболическим регуляторам, таким как Igf1, Igfbp3 и Mct1 [149]. Исследования показывают, что сигналинг рецептора ГР участвует в регуляции экспрессии генов, вовлеченных в метаболизм углеводов, жиров и стероидный метаболизм [126, 150, 151].

Развитие мышей с отсутствием *Ghr* или компонентов сигналинга рецептора ГР, расположенных дальше по ходу транскрипции, пролило свет на роль ГР в нормальной физиологии. Мыши *Ghr*$^{-/-}$ имеют нормальные размеры при рождении, но замедляющийся рост в постнатальном периоде с массой тела приблизительно в половину нормального и длиной тела приблизительно в 2/3 нормы [152]. Мыши *Ghr*$^{-/-}$ также имеют задержанное половое созревание, бóльшую продолжительность жизни и повышенную чувствительность к инсулину по сравнению с группой контроля.

Чтобы определить, какие цитоплазматические участки рецептора ГР участвуют в стимулирующих рост действиях, были созданы мыши с отсеченным *Ghr* благодаря гомологичной рекомбинации (так называемые нокаутированные мыши). У одной нокаутированной мыши была мутация, приводящая к удалению С-терминального региона рецептора (мутант 569), включая некоторые известные рекрутинг-сайты Stat5 и Socs2. У второй нокаутированной мыши была мутация, приводящая дальше по ходу транскрипции от Jak2 к обрыванию сайтов взаимодействия рецептора киназы митоген-активированного белка (MAP) и киназы фосфатидилинозитола 3 (PI3), региона, который включает большинство рекрутинг-сайтов Stat5 (мутант 391) [150]. Мыши, гомозиготные по мутации 569, демонстрировали размер, соответствующий 44% мышей дикого типа, при потере 70% сигналинга Stat5 и уровне ИФР-1 на 80% ниже, чем у мышей дикого типа. Как ожидалось, гомозиготные мутантные 391 мыши

https://t.me/medicina_free

имели более тяжелое отклонение роста при размере тела, соответствующем 11% размера мышей дикого типа при полной потере сигналинга Stat5. Факт, что эти мыши росли, подразумевает наличие других стимулирующих рост сигнальных путей, таких как MAP-киназа.

Были созданы мыши с удаленным *Ghr* только в печени, и у них выявлены низкое содержание ИФР-1 и высокий уровень ГР. Эти мыши нормально росли, но имели значительно более низкую костную плотность по сравнению с контролем. У них также был обнаружен стеатоз печени с инсулинорезистентностью и повышенным сывороточным уровнем свободных жирных кислот [153]. Эта мышиная модель проливает свет на метаболическую функцию избыточного сигналинга рецептора ГР независимо от сигналинга ИФР-1.

Делеция *Jak2* у мышей летальна на эмбриональной стадии [154], как и делеция *Stat3*. Делеция *Stat1* или *Stat5a* не влияет на размеры тела. Однако делеция *Stat5b* ведет к уменьшению размеров мужских особей, но не женских. Мыши *Stat5a/b*$^{-/-}$ меньше, чем мыши *Stat5b*$^{-/-}$ [155]. Делеция гена *Socs2* [144], но не других генов *Socs* [145], способствовала развитию гигантизма у мышей, что подчеркивает специфическую роль *Socs2* в негативной регуляции действия рецептора ГР. Мыши с комбинацией *Igf1* и *Ghr*$^{-/-}$ имели более серьезную задержку постнатального роста, чем мыши, нокаутированные по одному из генов, демонстрируя, что ГР и ИФР-1 усиливают рост благодаря общей и независимой функциям [156]. Мыши, нокаутированные по специфичному для печени ИФР-1, с экстремально низким количеством ИФР-1 нормально растут в длину, что предполагает ИФР-независимое действие ГР и/или паракринный синтез и действие ИФР-1 [157].

Исторически считали, что анаболическое действие ГР регулируется в целом пептидами ИФР (так называемая соматомединовая гипотеза) [127]. Хотя действительно большинство действий ГР регулируется ИФР, противоположные эффекты ГР и ИФР на метаболизм и на примере нокаутированных моделей предполагают, что существуют ИФР-независимые механизмы действия ГР. К примеру, «диабетогенное» действие ГР противоположно гипогликемическому действию ИФР. Исследования *in vitro* предполагают потенциальное ИФР-независимое действие ГР в следующих тканях.

1. Эпифиз — стимуляция эпифизарного роста.
2. Кость — стимуляция дифференцировки и активности остеокластов, активности остеобластов и повышение костной массы благодаря эндохондральному формированию кости.
3. Жировая ткань — острые инсулиноподобные эффекты, за которыми следуют повышенный липолиз, ингибирование липопротеиновой липазы, стимуляция гормон-чувствительной липазы, уменьшенный транспорт глюкозы и сниженный липогенез [128].
4. Мышцы — увеличение транспортировки аминокислот и задержки азота, повышение массы тощей ткани и увеличение расхода энергии [129].

Концепция ИФР-независимого действия ГР подтверждается результатами исследований *in vivo*, в которых ИФР-1 не мог выполнить все функции ГР, такие как задержка азота и инсулинорезистентность [131].

Инсулиноподобные факторы роста

ИСТОРИЯ ВОПРОСА

ИФР (соматомедины) — семья пептидов, которые отчасти ГР-зависимы и регулируют многие анаболические и митогенные действия ГР. Они впервые были выявлены в 1957 г. благодаря их способности стимулировать интеграцию [35S]-сульфата в крысиный хрящ и названы *сульфат-факторами* [127]. В 1972 г. этот термин был заменен

https://t.me/medicina_free

на *соматомедины* [132], а выделение соматомедина из сыворотки крови человека дало базальный пептид (соматомедин С) и нейтральный пептид (соматомедин А) [158]. В 1978 г. Риндеркнехт (Rinderknecht) и Хумбел (Humbel) [159, 160] изолировали два активных соматомедина из плазмы крови человека и после демонстрации потрясающего структурного сходства с проинсулином дали им новое название «ИФР».

ГЕНЫ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА И СТРУКТУРА БЕЛКОВ

У человека существует два вида циркулирующих ИФР — ИФР-1 и ИФР-2. ИФР-1 — основной пептид, состоящий из 70 аминокислот, а ИФР-2 — пептид из 67 аминокислот. Два пептида делят 45 из 73 возможных аминокислотных позиций и на 50% гомологичны инсулину [127, 159, 160]. Аналогично инсулину, оба ИФР имеют А- и В-цепочки, связанные дисульфидными мостиками. Связывающий С-пептид регион состоит из 12 аминокислот для ИФР-1 и 8 аминокислот для ИФР-2, не будучи гомологичным региону С-пептида проинсулина. Регион D-пептида содержит С-терминальное удлинение из 8 аминокислот для ИФР-1 и 6 аминокислот для ИФР-2. Е-пептид — «трейлерный» пептид, который отцепляется при посттрансляционном процессинге. Структурная схожесть объясняет способность обоих ИФР связываться с инсулиновым рецептором и способность инсулина связываться с рецептором ИФР типа 1 (кодируется геном *IGF1R*). С другой стороны, структурные различия, возможно, объясняют неспособность инсулина связываться с ИФРСБ с высокой аффинностью.

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1

Регуляция генов. Человеческий ген ИФР-1 (*IGF1*) локализован на длинном плече хромосомы 12 и содержит, по крайней мере, 6 экзонов (рис. 2.20). Экзоны 1 и 2 кодируют альтернативные сигнальные пептиды, каждый из которых содержит несколько транскрипционных стартовых сайтов. Таким образом, множественные существующие транскрипты *IGF1* содержат или экзон 1, или экзон 2. Два различных промотора, регулируемых в тканеспецифичной манере [161], контролируют использование экзо-

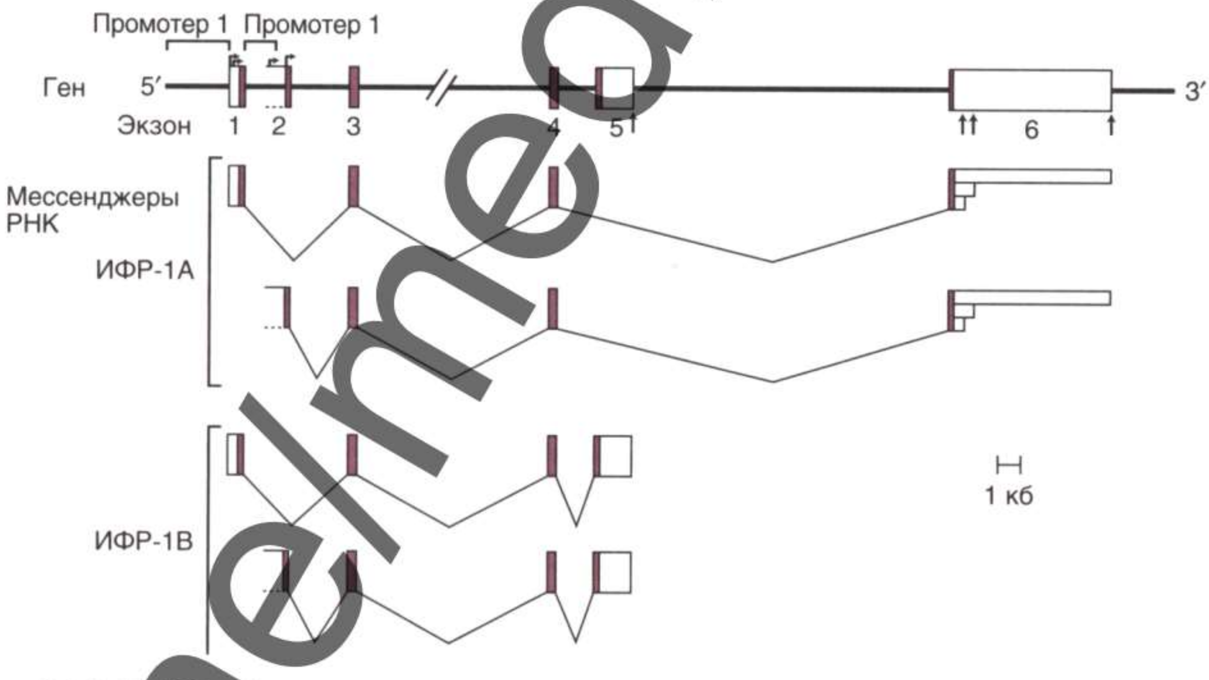


Рис. 2.20. Структура и экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1). Структура различных мессенджеров РНК ИФР-1 человека представлена под картой гена. Сайты процессинга пре-мРНК показаны тонкими линиями. Сайты дифференцированного полиаденилирования отмечены в 3′-конце гена вертикальными стрелками и в мессенджерах РНК горизонтальными прямоугольниками различной длины. [Из Rotwein P. Structure, evolution, expression и regulation of insulin-like growth factors I и II // Growth Factors. 1991. Vol. 5. P. 3–18]

https://t.me/medicina_free

нов 1 и 2. Экзоны 3 и 4 кодируют остающийся сигнальный пептид, остаток зрелой молекулы ИФР-1, и часть «трейлерного» пептида (Е-пептида). Экзоны 5 и 6 кодируют альтернативно используемые сегменты «трейлерного» пептида и 3'-нетранслируемые последовательности со множеством различных полиаденилируемых сайтов. В результате существуют различные виды мРНК, обеспечивающие тканеспецифическую, развивающуюся и гормональную регуляцию экспрессии гена *IGF1*.

Как оказалось, ГР служит первичным регулятором транскрипции *Igf1*, которая начинается через 30 мин после интраперитонеальной инъекции ГР крысам, подвергшимся эктомии гипофиза [151]. Активация транскрипции под действием ГР приводит к 20-кратному увеличению мРНК *Igf1*, но с точки зрения ГР-индуцированной экспрессии мРНК *Igf1* может существовать межтканевая вариабельность [162, 163]. Другим воздействующим фактором служат эстрогены, так как их введение мышам *Ghr*$^{-/-}$ может стимулировать синтез печенью *Igf1* и рост [152]. Влияние половых стероидов на транскрипцию *IGF1* имеет значение для пубертатного подъема содержания ИФР-1 человека [164] (см. обсуждение далее).

Механизмы, участвующие в регуляции экспрессии гена ИФР, включают наличие множества промоторов, гетерогенной инициации транскрипции для каждого из промоторов, альтернативного сплайсинга различных экзонов, дифференциального полиаденилирования рибонуклеиновой кислоты (РНК) и вариабельной стабильности мРНК. Трансляция *IGF1* также может быть под комплексным контролем. Как было изложено ранее, транскрипционный фактор STAT5B — наиболее критичный медиатор ГР-индуцированной активации транскрипции гена *IGF1*. Два расположенных рядом связывающих сайта STAT5B были выявлены в интроне 2 мышиного гена *Igf1*, в пределах региона, ранее идентифицируемого как претерпевающий острые изменения в структуре хроматина после лечения ГР [139].

Сразу после трансляции пре-пропептиду ИФР-1 нужен процессинг, чтобы сформировать зрелый пептид ИФР-1 (рис. 2.21). После процессинга все изоформы транскриптов превращаются в идентичные 70-аминокислотные белки, содержащие домены А, В, С и D. Про-ИФР-1 также содержит Е-пептид. Протеазы семейства субтилизин-родственной протеиновой конвертазы (SPC) расщепляют про-ИФР-1 на уровне Arg71, локализованном в D-порции пептида [165]. Про-ИФР-1 секретируется фибробластами и другими клетками [166], хотя биологическая значимость пептида про-ИФР-1 неясна.

Содержание в сыворотке крови. У человека в сыворотке крови плода определяются относительно низкие уровни ИФР-1, положительно коррелирующие с гестационным возрастом [167]. Сообщают о корреляции между количеством ИФР-1 в сыворотке пуповинной крови плода и массой тела при рождении [168], но эта

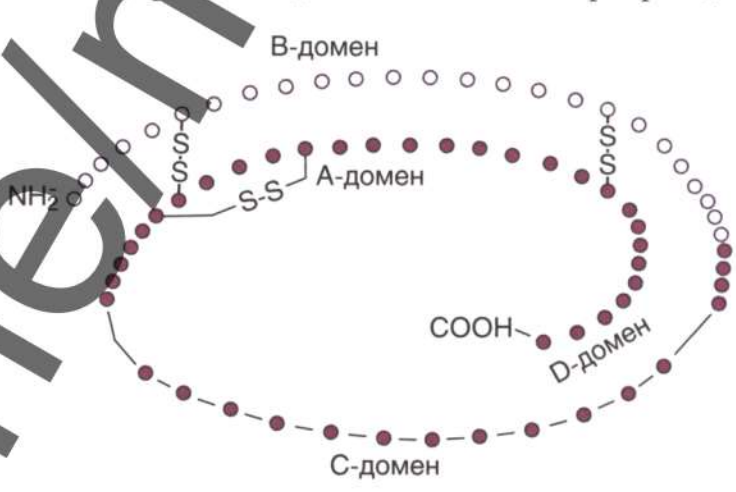


Рис. 2.21. Структура пептида инсулиноподобного фактора роста 1. См. обсуждение в тексте. [Из Yakar S., Wu Y., Setser J. et al. The role of circulating IGF-1 // Endocrine. 2002. Vol. 19. P. 239–248]

https://t.me/medicina_free

взаимосвязь противоречива [169]. Концентрация ИФР-1 в сыворотке крови новорожденных обычно составляет 30–50% взрослого уровня. Сывороточное содержание нарастает в период детства. Во время полового созревания уровень ИФР-1 становится в 2–3 раза выше, чем у взрослых. В подростковом периоде он больше коррелирует со стадией Таннера или костным возрастом, чем с хронологическим возрастом [170–172]. Пубертатный подъем концентрации стероидов гонад может независимо стимулировать синтез ИФР-1, вызывая увеличение количества ГР и напрямую усиливая синтез и секрецию ИФР-1. Девочки с дисгенезией гонад имеют подростковый подъем сывороточного уровня ИФР-1, демонстрируя доказательства связи пубертатного подъема содержания ИФР-1 с синтезом стероидов гонадами [173]. Более того, пациенты с нечувствительностью к ГР вследствие мутаций рецептора ГР демонстрируют умеренный подъем уровня ИФР-1 в период полового созревания, несмотря на снижение содержания ГР. После достижения 20–30-летнего возраста сывороточная концентрация ИФР-1 постепенно и прогрессивно падает [174]. Ассоциированное с возрастом снижение уровня ИФР-1 связано с отрицательным азотистым балансом, снижением мышечной массы и возрастным остеопорозом [174].

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 2

Регуляция генов. Ген ИФР-2 (*IGF2*) локализован на коротком плече хромосомы 11, рядом с геном инсулина, и содержит 9 экзонов (рис. 2.22). Экзоны с 1-го по 6-й кодируют 5'-нетранслируемую РНК, экзон 7 кодирует сигнальный пептид и бóльшую часть зрелого белка, а экзон 8 кодирует С-терминальную часть белка. Как с геном *IGF1*, существует множество видов мРНК для регуляции экспрессии с учетом факторов развития и гормонов. Экспрессия мРНК *IGF2* в фетальном периоде хорошо выражена, она была обнаружена у мышей на стадии бластоцисты [175]. Ткани плода в целом имеют высокие уровни мРНК *IGF2*, снижающиеся в постнатальном периоде.

IGF2 подвержен импринтингу, поэтому только один из аллелей активен — отцовский экспрессируемый аллель. Большинство импринтинговых генов находится в

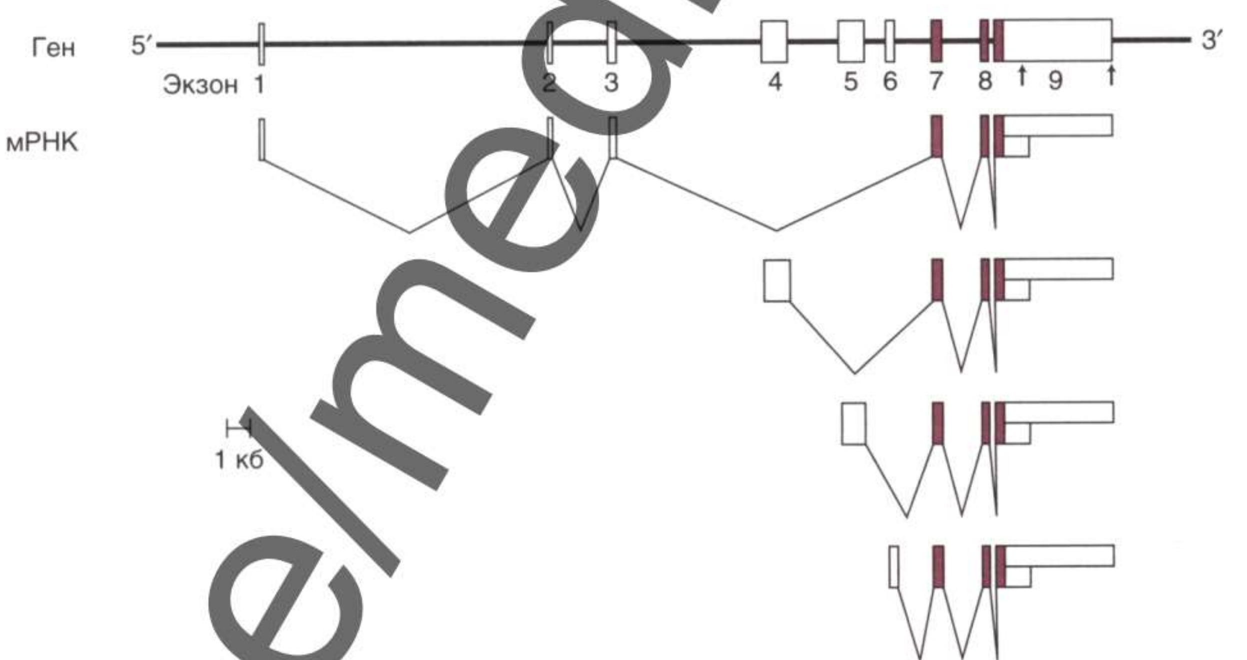


Рис. 2.22. Структура и экспрессия гена инсулиноподобного фактора роста 2. Структура различных человеческих мессенджеров рибонуклеиновой кислоты (мРНК) инсулиноподобного фактора роста 2 показана под картой гена. Паттерны процессинга мРНК указаны тонкими линиями. Сайты дифференцированного полиаденилирования отмечены на 3′-конце гена вертикальными стрелками и в мРНК горизонтальными прямоугольниками различной длины. [Из Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors 1 and 2 // Growth Factors. 1991. Vol. 5. P. 3–18]

https://t.me/medicina_free

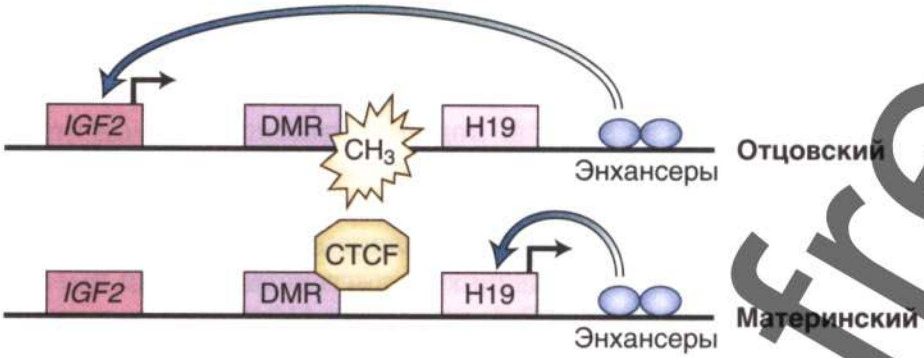


Рис. 2.23. Схема региона импринтинга локуса *H19* инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGF2*). CTCF — CCCTC-связывающий фактор; CH3 — метилирование; DMR — дифференциально метилируемый регион. [Адаптировано из Chao W., D'Amore P. IGF2: epigenetic regulation и role in development и disease // Cytokine Growth Factor Rev. 2008. Vol. 19. P. 111–120]

кластерах с генами, также подверженными импринтингу, и *IGF2* не является исключением. Некодирующий ген *H19* расположен дальше по ходу транскрипции от *IGF2* и противоположным образом подвержен импринтингу, что означает экспрессию только материнского аллеля при неактивном отцовском аллеле. Промоторы генов *IGF2* и *H19* делят ряд энхансеров, воздействующих на оба гена. На отцовском аллеле промоторный регион гена *H19* метилируется, поэтому инактивируется (так называемая эпигенетическая регуляция экспрессии) [176]. Промотор гена *IGF2* не содержит регионов, которые могли бы быть метилированы. Наоборот, раньше чем *H19* и *IGF2*, по ходу транскрипции располагается промоторный регион, называемый дифференциально метилируемым регионом. Когда он метилируется, предотвращается связывание CCCTC-связывающего фактора (CTCF), что позволяет энхансерам воздействовать на промотор *IGF2* для активации транскрипции [177]. На материнской хромосоме не метилируется DMR, что позволяет CTCF связываться и предотвращать транскрипцию (рис. 2.23) [178].

Тот факт, что *IGF2* экспрессируется моноаллельно, подчеркивает важность дозы гена в нормальной физиологии и развитии. Потеря импринтинга *IGF2* может вести к конститутивной экспрессии мРНК *IGF2* и к избытку ИФР-2. Экспрессия мРНК *IGF2* присутствует в различных мезенхимальных и эмбриональных опухолях, в том числе опухоли Вильмса [179], рабдомиосаркоме, нейробластоме, феохромоцитоме, гепатобластоме, лейомиоме, лейомиосаркоме, липосаркоме и карциноме прямой кишки [180]. Потеря импринтинга была продемонстрирована вследствие нарушения регуляции экспрессии при некоторых из этих опухолей. Выработка вариантов *IGF2* этими опухолями может быть причиной гипогликемии вследствие опухоли неостровковых клеток [181]. Потеря импринтинга в *IGF2*, приводящая к биаллельной экспрессии генов, также была обнаружена при синдроме Беквита–Видеманна (СБВ), характеризующемся фетальным и неонатальным избыточным ростом и повышенным риском онкологических заболеваний в детстве. Потеря импринтинга при СБВ может быть результатом мутаций, которые влияют на импринтинг в регионе хромосомы 11, содержащем *IGF2* [182], дефекты метилирования, вызывающие гиперметилирование области или дупликацию экспрессированного отцовского аллеля, что приводит к повышению экспрессии *IGF2* или отцовской унипородительской дисомии (то есть наследование только экспрессирующегося отцовского аллеля).

В нормальной человеческой сыворотке крови были идентифицированы варианты пептидов ИФР-2, значение которых не определено. Вариант пептида с Ser29, замененным на Arg-Leu-Pro-Gly, также был выявлен в плазме крови человека, предположительно печеночного происхождения [183]. Были выявлены другие варианты ИФР-2, более длинные по сравнению с превалирующими видами ИФР-2 [184]. Значимость

https://t.me/medicina_free

этих более крупных форм ИФР-2 неясна. В целом оказывается, что эти варианты способны связываться с ИФР, инсулиновым рецептором и ИФРСБ, могут участвовать в формировании тройного 150-кДа комплекса ИФР–ИФРСБ3–кислотная лабильная субъединица (КЛС) (освещено далее). Показано, что крупные варианты ИФР-2 синтезируются мезенхимальными опухолями и становятся причиной развития гипогликемии вследствие опухоли неостровковых клеток. У пациента с лейомиосаркомой и повторными гипогликемиями 70% сывороточного ИФР-2 составляют крупномолекулярные формы [181]. Удаление опухоли уменьшило фракцию крупных форм ИФР-2 в сыворотке крови и устранило гипогликемию. Было зафиксировано, что общий сывороточный уровень ИФР-2 при гипогликемии вследствие опухоли неостровковых клеток нормален, но фракция крупномолекулярных форм больше. Запф (Zapf) [185] предположил, что такая гипогликемия развивается, когда секреция больших форм ИФР-2 приводит к подавлению ГР, инсулина и нормального 7-кДа ИФР-2, что ведет к снижению образования ИФР-1, ИФРСБ3 и КЛС и к повышенному синтезу ИФРСБ2. Это дает сдвиг распределения ИФР-2 из комплекса ИФР-2–ИФРСБ в сторону комплекса с более низкой молекулярной массой. В результате увеличивается биологическая доступность ИФР-2 для тканей-мишеней, повышается потребление глюкозы и снижается синтез глюкозы печенью.

Содержание в сыворотке крови. Концентрация ИФР-2 у новорожденного обычно соответствует 50% взрослого уровня. К возрасту 1 год уровень достигает взрослого, и происходит небольшое, еле заметное последующее снижение вплоть до VII–VIII декады [186].

РЕЦЕПТОР ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА

Существует два типа рецепторов ИФР — тип 1 и тип 2 (рис. 2.24). Структурная характеристика этих рецепторов предоставила доказательства различия между этими двумя формами [187]. Рецептор ИФР типа 1 тесно связан с инсулиновым рецептором. Оба являются гетеромерами, состоящими из двух расположенных на мембране

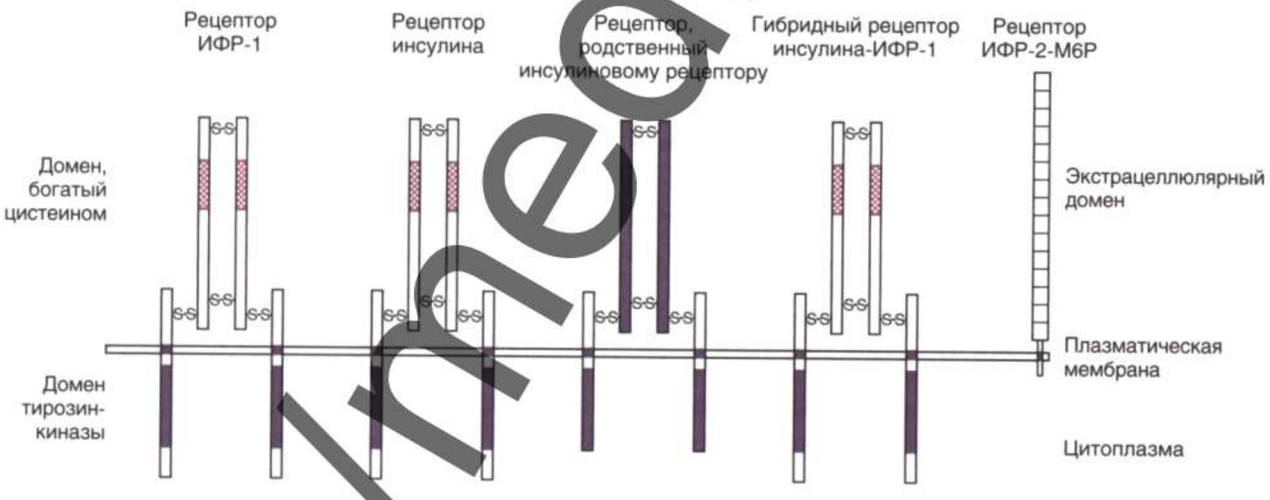


Рис. 2.24. Структура рецептора инсулиноподобного фактора роста (ИФР). Рецептор инсулина и рецептор ИФР типа 2, оба являются гетеротетрамерными комплексами, состоящими из экстрацеллюлярных α-субъединиц, связывающих лиганды, и β-субъединиц, удерживающих рецептор в мембране, в своих цитоплазматических доменах обладающих активностью тирозинкиназы. Домен тирозинкиназы рецептора, родственного инсулиновым рецепторам, гомологичен домену тирозинкиназы рецепторов инсулина и ИФР-1. Терминальный домен на С-конце рецептора, родственного инсулиновым рецепторам, отсутствует. Гибриды состоят из полурецепторов — по половине из рецепторов инсулина и ИФР-1. Рецептор ИФР типа 2/манноза-6-фосфат (М6Р) структурно не связан с рецепторами ИФР-1, инсулина или рецептором, родственным инсулиновым рецепторам, имеет короткий цитоплазматический хвост и отсутствие тирозинкиназной активности. [Из LeRoith D., Werner H., Geitner-Johnson D. et al. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor // Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. P. 143–163]

https://t.me/medicina_free

α-субъединиц и двух внутриклеточных β-субъединиц. В α-субъединицах расположены связывающие сайты для ИФР-1, они притянуты дисульфидными мостиками. А β-субъединицы содержат трансмембранный домен, сайт связывания аденозинтрифосфата (АТФ) и домен тирозинкиназы, составляющие предполагаемый механизм передачи сигнала для рецептора. 1 моль полного гетеротетрамерного рецептора может связывать 1 моль лиганда.

Хотя рецептор ИФР типа 1 обычно называют *рецептором ИФР-1*, он обычно с высокой аффинностью связывает и ИФР-1, и ИФР-2. И оба пептида ИФР могут активировать тирозинкиназу, связываясь с рецептором типа 1. В исследованиях, включавших трансфекцию и повышенную экспрессию комплементарной ДНК рецептора ИФР типа 1, константа дислокации для ИФР-1 обычно составляет 0,2–1,0 нмоль/л, в то же время аффинность для ИФР-2 обычно немного ниже, хотя и варьирует от исследования к исследованию [188]. Аффинность рецептора ИФР типа 1 обычно в 100 раз меньше, что обусловлено относительно слабым митогенным эффектом инсулина.

Зрелый пептид рецептора ИФР содержит 1337 аминокислот с предполагаемой молекулярной массой 151 869 кДа (рис. 2.25). Транслированный αβ-гетеродимер разрезается на уровне последовательности Arg-Lys-Arg-Arg в позиции от 707 до 710. Высвобожденные α- и β-субъединицы, связанные дисульфидными мостиками, формируют зрелый $(\alpha\beta)_2$-рецептор, в котором две α-цепочки соединены вторичными дисульфидными мостиками. Расположенные экстрацеллюлярно α-субъединицы содержат богатый цистеином домен, критичный для связывания ИФР. У β-субъединицы короткий экстрацеллюлярный домен, гидрофобный трансмембранный домен и внутриклеточный домен тирозинкиназы с АТФ-связывающим сайтом.

Ген рецептора ИФР типа 1 (*IGF1R*) простирается более чем на 100 кб геномной ДНК, содержит 21 экзон, геномная организация сходна со структурой гена инсулинового рецептора [189]. Экзоны с 1-го по 3-й кодируют 5'-нетранслируемый регион и богатый цистеином домен α-субъединицы, участвующий в связывании лиганда. Остаток α-субъединицы кодируется экзонами от 4-го до 10-го. Сайт разрезания пептида, участвующий в создании α- и β-субъединиц, кодируется экзоном 11,

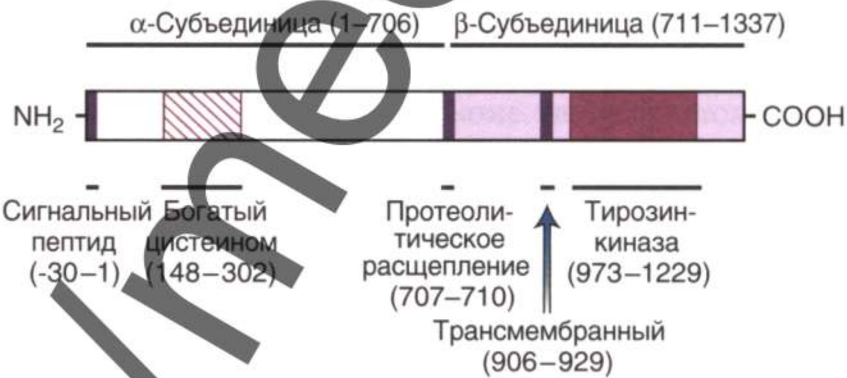


Рис. 2.25. Структура предшественника человеческого рецептора инсулиноподобного фактора роста типа 1. Молекулярное клонирование комплементарной дезоксирибонуклеиновой кислоты человеческого рецептора инсулиноподобного фактора роста типа 1, изолированной от плацентарной библиотеки, подтвердило наличие открытой рамки считывания из 4101 нуклеотида. 1367-аминокислотный полипептид содержит на своем NH_2-конце 30-аминокислотный гидрофобный сигнальный пептид, ответственный за перенос начинающейся протеиновой цепочки в эндоплазматический ретикулум. После переваривания эндопептидазами в сайте протеолитического расщепления (Arg-Lys-Arg-Arg), расположенном на протяжении 707–710-го остатка, α- и β-субъединицы высвобождаются и связываются дисульфидными связями, чтобы завершить конфигурацию зрелого гетеротетрамерного рецептора. Также показан богатый цистеином домен α-субъединицы, трансмембранный и тирозинкиназный домены β-субъединицы. [Из LeRoith D., Werner H., Beitner-Johnson D. et al. Molecular и cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor // Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. P. 143–163]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

а домен тирозинкиназы β-субъединицы кодируется экзонами с 16-го до 20-го. В последнем регионе ген *IGF1R* и ген инсулинового рецептора обладают наибольшей гомологичностью — от 80 до 95%. Экзон 21 кодирует 3'-нетранслируемую последовательность.

Практически в любой ткани, кроме печени, была обнаружена мРНК *IGF1R* [190]. В эмбриональных тканях мРНК наиболее обильно представлена, и ее количество с возрастом начинает снижаться. Экспрессия *IGF1R* присутствует на стадии 8-клеточного эмбриона, а экспрессия рецептора ИФР типа 2 впервые выявляется на 2-клеточной стадии. *IGF1R* начинает широко экспрессироваться после имплантации, следовательно, этот рецептор необходим для нормального роста плода.

Как и в случае с другими тирозинкиназами рецептора фактора роста, связывание лиганда (ИФР-1 или ИФР-2) индуцирует автофосфорилирование рецептора критичного тирозинового остатка в рецепторе ИФР типа 1 [149]. Специфично, что связывание лигандов с α-субъединицами ведет к активации домена тирозинкиназы β-субъединицы. Мутации в АТФ-связывающем сайте или критических тирозиновых остатках (Tyr1131, Tyr1135 и Tyr1136) [149] в домене тирозинкиназы β-субъединицы приводят к потере интегрирования ИФР-стимулированного тимидина и потребления глюкозы. Автофосфорилирование происходит благодаря трансфосфорилированию сайтов противоположной β-субъединицы [191]. Тирозин, расположенный проксимальнее домена тирозинкиназы, Tyr950, является частью последовательности, при делеции которой снижается автофосфорилирование рецептора. Он влияет на интернализацию рецептора и ингибирует пострецепторный сигналинг. Адапторные белки Shc и субстрат инсулинового рецептора 1 (IRS1 — от англ. *insulin receptor substrate 1*) связываются с этим доменом.

Автофосфорилирование и активация цитоплазматического региона рецептора ИФР типа 1 усиливают вовлечение или активацию нескольких стыковочных белков, каждый из которых активирует свой сигнальный путь с некоторым дублированием (рис. 2.26). Белки, которые могут садиться на активированный рецептор ИФР типа 1, включают членов семейства IRS, Shc, 14-3-3e, субъединица p85 киназы PI3, тирозинфосфатазы PTP1D и mGRB10. Из этих стыковочных белков наиболее хорошо охарактеризованы пути, включающие IRS и Shc. IRS1 — белок с массой 185 кДа, который при фосфорилировании содержит специфические фосфотирозиновые мотивы, которые могут ассоциироваться с белками, содержащими SRC-гомологичные 2 (SH2) домены, такие как субъединица p85 киназы PI3, комплекс «рецептор фактора роста–связанный белок 2» (Grb2), Syp (фосфотирозинфосфатаза) и Nck (онкогенный белок). Активация Shc и Grb2 приводит к активации сигнальных путей Ras, Raf, MAP-киназы киназы и S6-киназы [192].

Фосфорилирование IRS1 благодаря рецептору ИФР типа 1 или инсулиновому рецептору активирует множественные сигнальные каскады, которые напрямую воздействуют на ядерную транскрипцию и экспрессию генов. Мыши с нулевой делецией по гену *IRS1*, наряду с инсулинорезистентностью, плохо растут [193]. Связывание субъединицы p85 киназы PI3 ведет к активации субъединицы p110 киназы PI3. Этот процесс в дальнейшем активирует фосфолипидные сигнальные пути, расположенные дальше по ходу транскрипции, включающие Akt. Активация Akt ведет к регуляции различных клеточных процессов, в том числе апоптоза, транспорта и метаболизма глюкозы, синтеза белка, митоза и дифференцировки [194]. Активация рецептора ИФР типа 1 ведет к фосфорилированию Shc, который потом действует как докинг-сайт для домена Sh2, относящегося к Grb2. Grb2 в дальнейшем связывает SOS, фактор обмена гуанина, конвертирующий неактивный Ras гуанозиндифосфат (ГДФ) в гуанозинтрифосфат (ГТФ). Связанный с ГТФ Ras далее рекрутирует Raf, а Raf в свою очередь активирует MAP-киназу, митоген- и экстрацеллюлярный сигнал-родственные киназы 1 и 2. Активация этих белков регулирует транскрипцию генов. Принимая, что инсулин

https://t.me/medicina_free

и пептиды ИФР активируют одни и те же сигнальные пути через их собственные специфические рецепторы, остается неясным, как клетка различает эти дублирующие друг друга лиганды. Отражают ли последовательности относительные уровни рецепторов или дивергентные пути, расположенные дальше по ходу транскрипции, существуют ли они для реализации действия инсулина и ИФР — остается вопросом для дальнейших исследований [195].

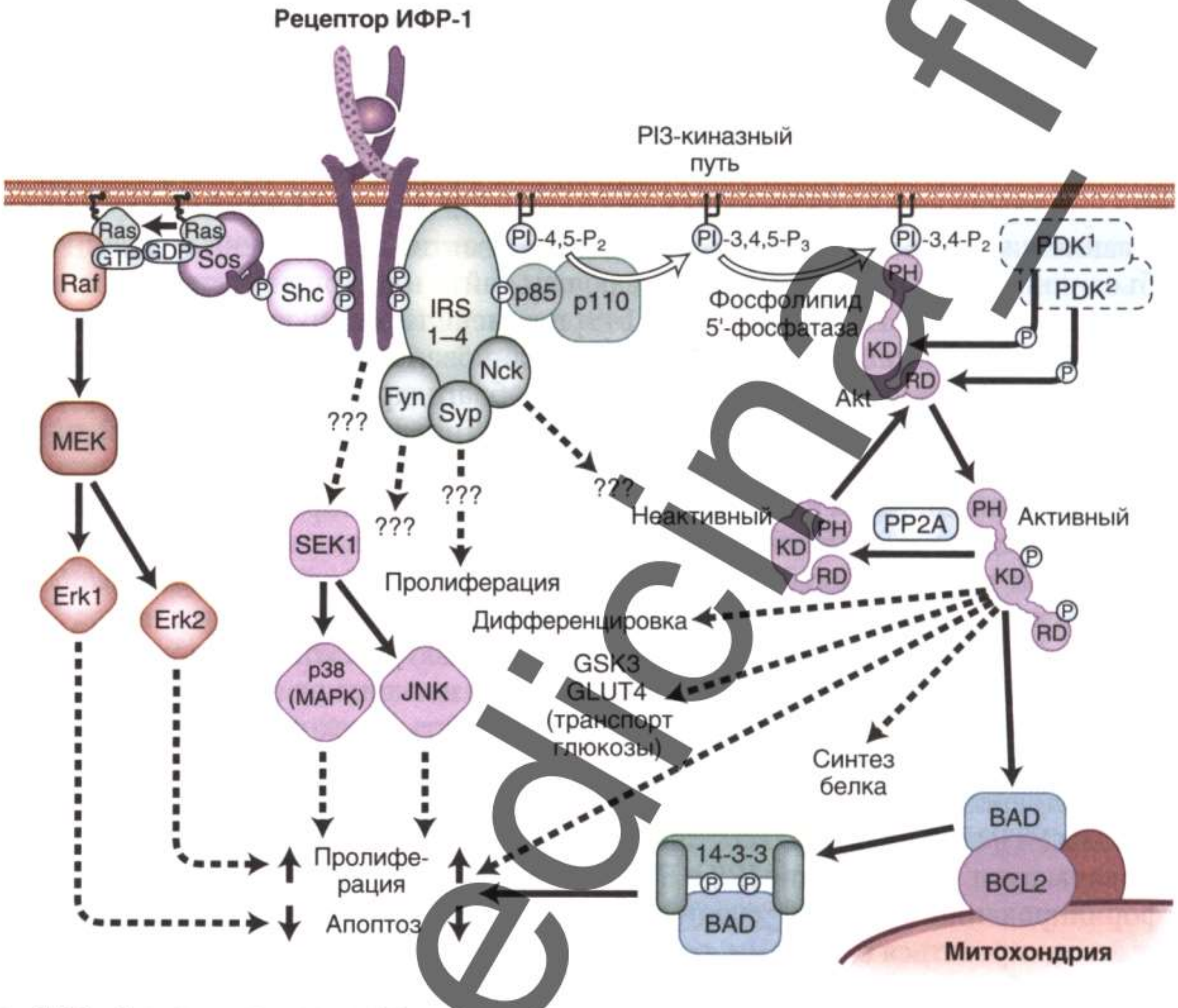


Рис. 2.26. Схематичное представление внутриклеточного сигнального пути рецептора инсулиноподобного фактора роста 1-го типа (ИФР-1). При связывании ИФР-1 рецептор ИФР проходит автофосфорилирование у многочисленных тирозиновых остатков. Истинная активность киназы рецептора также способствует фосфорилированию субстрата инсулинового рецептора 1 (IRS1) у множественных тирозиновых остатков. Различные SH-домен-содержащие белки, в том числе фосфатидининозитол 3(PI3)-киназа, Syp, Fyn и Nck, взаимодействуют со специфическими фосфотирозин-содержащими повторами в пределах IRS1. Эти стыковочные белки рекрутируют различные другие внутриклеточные субстраты, которые в дальнейшем активируют каскад протеинкиназ, включая Raf-1 и одну или более родственных киназ, в том числе митоген-активированную протеинкиназу (MAPK), митоген- и экстрацеллюлярный сигнал-родственную киназу (MEK), и др. Эти протеинкиназы, в свою очередь, активируют различные другие элементы, включая факторы ядерной транскрипции. Нарушения в экспрессии различных факторов генов, отвечающих на ИФР-1, приводят к более длительным эффектам ИФР-1, включая рост и дифференцировку. Эта модель каскадов сигнальной трансдукции также показывает потенциальный механизм ингибирования апоптоза. BAD — BCL2-ассоциированный агонист клеточной гибели; Erk — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; GDP — гуанозиндифосфат; GLUT4 — глюкозный транспортер 4; GTP — гуанозинтрифосфат; JNK — c-Jun N-терминальная киназа; KD — домен каталитической киназы Akt; MEK — митоген-активированная протеинкиназа; P — фосфорилирование; PH — плекстрин-гомологичный домен Akt; PP2A — протеинфосфатаза 2A; RD — регуляторный C-терминальный хвост Akt; SEK1 — сывороточно- и глюкокортикоид-индуцируемая протеинкиназа 1; GSK3 — гликогенсинтаза 3. [Из LeRoith D., Bondy C., Yakar S. et al. The somatomedin hypothesis: 2001 // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. P. 53–74]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Субъединицы α- и β-рецептора ИФР могут формировать гомодимер с α- и β-субъединицами инсулинового рецептора, формируя гибридные рецепторы (см. рис. 2.24). Последние были обнаружены в значимом количестве в большинстве тканей. Высокая гомологичность рецепторов инсулина и ИФР дает возможность формирования гибридных рецепторов. Гибридный рецептор может связывать как инсулин, так и ИФР-1, но с большей аффинностью он связывает ИФР-1. Вне зависимости от того, какой лиганд связывается, происходит автофосфорилирование β-субъединицы рецептора инсулина или ИФР-1 [196]. Физиологическая значимость этих гибридных рецепторов неизвестна. Исследования *in vitro* до сих пор не проведены, поэтому значимость связывающих характеристик *in vitro* неизвестна.

Рецептор ИФР типа 2 не имеет структурной гомологичности ни с инсулиновым рецептором, ни с рецептором ИФР типа 1 (см. рис. 2.24). Рецептор не содержит истинный домен тирозинкиназы или любые другие узнаваемые механизмы передачи сигнала. Рецептор ИФР типа 2 идентичен катион-независимому рецептору манноза-6-фосфата (М6Р — от англ. *mannose-6-phosphate*) — белку, участвующему во внутриклеточном лизосомальном нацеливании кислых гидроксилаз и других маннозилированных белков [197]. Этот распространенный рецептор часто называют рецептором ИФР-2/М6Р. Ген рецептора ИФР-2/М6Р (*IGF2R*) локализован на длинном плече хромосомы 6. Экзоны с 1-го по 46-й кодируют экстрацеллюлярный регион рецептора, содержащий 15 повторов последовательности, каждая по 147 остатков. Экзоны 47 и 48 кодируют трансмембранный домен из 23 остатков и маленький цитоплазматический домен, состоящий из 164 остатков [198]. У мышей экспрессия гена подвержена материнскому импринтингу, но у человека экспрессия биаллельна [199]. Аналогично *IGF2* ген *IGF2R* экспрессируется на самом высоком уровне в период раннего фетального развития и спускается до более низкого уровня в постнатальном периоде [198].

Рецептор ИФР-2/М6Р имеет реальную молекулярную массу 220 000 в нередуцированном состоянии и 250 000 после редукции, демонстрируя, что это мономерный белок [200]. В 15 повторах последовательностей содержится цистеин для формирования интрамолекулярных дисульфидных мостиков, необходимых для складывания рецептора [198]. Повтор 11 связывает ИФР-2, в то же время повторы 3, 5 и 9 связывают М6Р [198]. В связи со складыванием рецептора оказывается, что сайт связывания ИФР-2 находится на противоположной стороне сайта связывания М6Р [201]. Отмечено, что укороченная форма рецептора с отсутствующим цитоплазматическим доменом растворима в сыворотке крови [202]. Растворимая форма в состоянии связывать ИФР-2 [203] и ингибировать клеточные ответы на ИФР-2 *in vitro* [204].

Рецептор ИФР-2/М6Р связывает различные М6Р-содержащие белки, включающие лизосомальные энзимы, трансформирующий фактор роста β [205], и фактор, ингибирующий лейкоз [206]. В отличие от рецептора ИФР типа 1, связывающего пептид ИФР с высокой аффинностью и инсулин с аффинностью в 100 раз ниже, рецептор ИФР-2/М6Р связывает только ИФР-2 с высокой аффинностью, константа диссоциации варьирует от 0,017 до 0,7 нмоль/л. ИФР-1 связывается с этим рецептором с меньшей аффинностью, а инсулин не связывается совсем [207]. 1 моль ИФР-2 связывает 1 моль рецептора. Он участвует в лизосомальном ферментном трафике между сетью транс-Гольджи и внеклеточным пространством, регулирует уровни ИФР-2 и фактора, ингибирующего лейкоз, и играет роль в активации трансформирующего фактора роста β [обзор Эль-Шеви (El-Shewy) и соавт.] [208]. Для мышей, нулевых по рецептору ИФР типа 2, характерны макросомия и гибель плода в соответствии с потенциальной ролью в деградации ИФР-2 [209].

Митогенные и метаболические действия ИФР-1 и ИФР-2 регулируются через рецептор ИФР типа 1, так как моноклональные антитела, направленные против ИФР-1, связывающие сайт рецептора ИФР типа 1, ингибируют способность ИФР-1 и ИФР-2

https://t.me/medicina_free

стимулировать интеграцию тимидина и репликацию клеток [210]. Поликлональные антитела, блокирующие связывание ИФР-2 с рецептором ИФР-2/M6P, не блокируют действия ИФР-2 [211–213]. Аналоги ИФР-2 со сниженной аффинностью к рецептору ИФР типа 1, но сохранной аффинностью для рецептора ИФР-2/M6P менее сильные, чем ИФР-2, в отношении стимуляции синтеза ДНК [159]. Однако существуют доказательства того, что некоторые из митогенных действий ИФР-2 могут регулироваться рецептором ИФР-2/M6P [208]. ИФР-2 способен стимулировать рост линии клеток эритролейкоза человека — действие, которое не дублируется ни инсулином, ни ИФР-1. ИФР-2 может действовать как аутокринный фактор роста и фактор подвижности клеток в отношении клеток рабдомиосаркомы человека, эти действия регулируются через рецептор типа 2. Кроме этого, сообщают, что ИФР-2 активирует кальций-проницаемый катионный канал через рецептор ИФР-2/M6P, возможно, благодаря связыванию с гуанин-нуклеотид-связывающим белком, чувствительным к токсину коклюша (Gi-белок) [208].

ФУНКЦИОНАЛЬНО НАПРАВЛЕННОЕ РАЗРУШЕНИЕ ГЕНОВ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА И РЕЦЕПТОРА К НЕМУ

Роль оси ИФР в пренатальном и постнатальном росте хорошо изучена благодаря серии исследований, включавших мутации генов ИФР и рецептора ИФР [214]. В отличие от мышей, нулевых по *Gh* и *Ghr*, имеющих близкие к нормальным размеры при рождении, мыши с делециями *Igf1* или *Igf2* имеют при рождении массу тела, соответствующую 60% нормальной [215]. Размер плода пропорционально уменьшен, но для мышей с делециями *Igf1* характерна более высокая неонатальная смертность. Мыши, нулевые по *Igf2*, также имеют уменьшенную плаценту. Задержка роста начинается на 11 день эмбрионального развития у мышей с делецией *Igf2* и на 13,5 день у мышей с делецией *Igf1*. В постнатальном периоде мыши с делециями *Igf1*, выжившие в неонатальном периоде, продолжают отставать в росте с массой тела, соответствующей 30% нормальной, к 2 мес жизни. Аналогичные пренатальные и постнатальные особенности роста описаны в клинических случаях, о которых сообщают при делециях *Igf1* [216] и в случае биологически неактивной молекулы ИФР-1 в результате миссенс-мутации [217]. Когда и *Igf1*, и *Igf2* были разрушены, масса тела составляла лишь 30% нормы, и все животные умирали вскоре после рождения, очевидно, от дыхательной недостаточности вследствие мышечной гипоплазии (рис. 2.27).

Мыши с отсутствующими *Igf1* и *Ghr* имеют размер, соответствующий лишь 17% нормального [156]. В связи с этим ИФР-1 и ИФР-2 важны для роста плода, но сигналинг рецептора ГР может также оказывать ИФР-независимое действие на рост. Постнатальный рост мышей *Igf1*$^{-/-}$ был хуже, чем у мышей с мутациями рецепторов *Ghr* или *Ghrh*, то есть ГР-зависимые и ГР-независимые эффекты ИФР-1 необходимы для нормального роста.

Специфическая абляция синтеза ИФР-1 в печени благодаря рекомбинантной системе Cre/LoxP подтверждает, что печень служит основным источником циркулирующего ИФР-1, но 80% снижение сывороточного уровня ИФР-1 не оказывает влияния на постнатальный рост [157, 218, 219]. Это позволяет предположить, что постнатальный рост относительно независим от синтеза ИФР-1 печенью. Предположительно выработка ИФР-1 местными хондроцитами или их тканью поддерживает адекватный эндокринный источник ИФР-1, отвечающий за сохранение роста. Тот факт, что у мышей, нулевых по *Igfals* (ген, кодирующий КЛС), наблюдают только небольшое замедление постнатально роста, подтверждает теорию об основном влиянии на рост ИФР-1, синтезируемого локально [220]. Гормональный профиль мышиных моделей сложен, со сниженным уровнем ИФРСБ3, несмотря на повышенное содержание ГР. Сообщают о нормальном количестве свободного ИФР-1 даже при повышенной концентрации ГР [219].

https://t.me/medicina_free

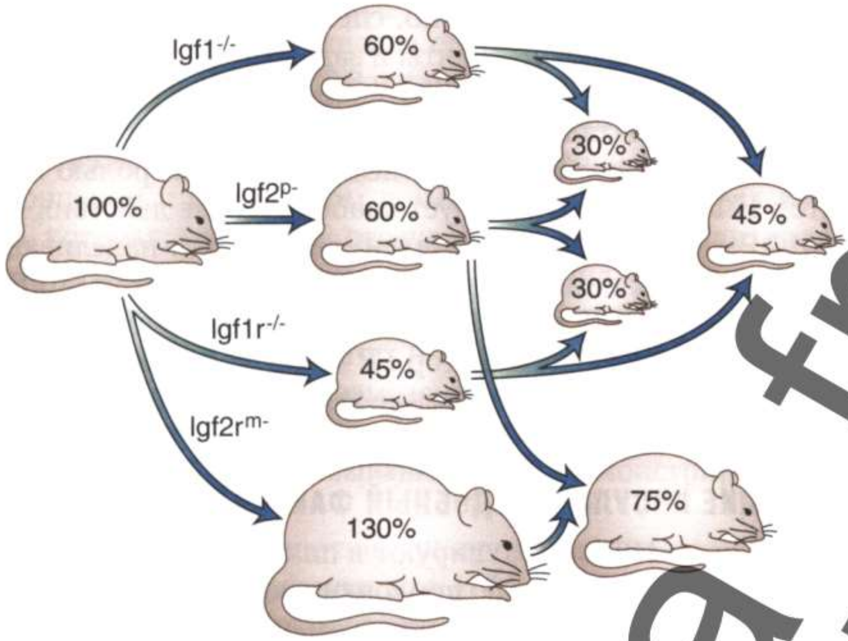


Рис. 2.27. Влияние разрушения одного или более генов системы инсулиноподобного фактора роста (*Igf*) на фетальный рост мышей, выраженное в центилях по отношению к нормальной массе тела. $Igf1^{-/-}$ — нулевые по гену Igf1 мыши; $Igf2^{p-}$ — Igf2 мыши с нулевым отцовским аллелем; $Igf1r^{-/-}$ — нулевые по гену Igf1r мыши; $Igf2r^{m-}$ — Igf2r с нулевым материнским аллелем. Мыши со стрелками от двух источников — мыши с комбинированным гетеротипом. [Из Gicquel C., LeBouc Y. Hormonal regulation of fetal growth // Horm. Res. 2006. Vol. 65. P. 28–33]

При скрещивании мышей с удаленным геном печеночного ИФР-1 с мышами без гена КЛС было достигнуто снижение содержания ИФР-1 в сыворотке крови на 85–90%, в результате возникала ранняя постнатальная задержка роста [221]. Эти находки предполагают, что постнатальный рост зависит от ИФР-1 как в печени, так и в тканях, хотя окончательные выводы делать трудно, учитывая повышенную концентрацию синтезируемого ГР и изменения системы ИФРСБ, наблюдаемые в этих исследованиях.

Делеция *Igf1r* приводила к снижению массы тела, которая соответствовала 45% нормальной, со 100% неонатальной летальностью [222]. Сообщают о двух случаях мутаций гена *IGF1R*. У этих пациентов присутствовали ЗВУР и постнатальная задержка роста с повышенным уровнем ИФР-1. У одного пациента была точечная компаунд-мутация в экзоне 2 гена *IGFR1*, ведущая к снижению активности рецептора к ИФР-1, в то же время у другого пациента была нонсенс-мутация одного аллеля, приводящая к уменьшению количества рецепторов ИФР типа 1 [223]. Конкурентная делеция *Igf1* и *Igf1r* приводила к дальнейшему снижению размеров при рождении по сравнению с делециями только *Igf1r*. Это согласуется с гипотезой, что все действия ИФР-1 регулируются через рецептор ИФР типа 1 [214].

Делеция *Igf2r* у мышей приводила к увеличению массы тела при рождении и к смерти в раннем гестационном периоде или при рождении [209]. Поскольку этот рецептор в норме разрушает ИФР-2, повышенный рост отражает избыток ИФР-2, действующий через рецептор ИФР типа 1, с различным накоплением ИФР-2 в тканях. Делеции *Igf2r* плюс *Igf2* приводят к снижению массы тела до 60% нормы, аналогично размеру мышей, нокаутированных только по *Igf2*, без какого-либо воздействия на неонатальную выживаемость [224]. Одновременное выключение генов *Igf2* и *Igf1r* приводит к дальнейшему уменьшению размеров при рождении до 30% нормы. Это предполагает, что некоторые фетальные анаболические действия ИФР-2 регулируются другим механизмом, например через плацентарный рост, или взаимодействиями

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

с инсулиновым рецептором. Действительно, специфическая делеция *Igf2* в плаценте приводит к уменьшению размеров плаценты и задержке роста [225].

Эти исследования позволяют сделать следующие выводы: (1) ИФР-1 важен как для фетального, так и для постнатального роста; (2) ИФР-2 служит основным фетальным фактором роста и если и обладает, то незначительной ролью в постнатальном росте; (3) рецептор ИФР типа 1 регулирует анаболические действия ИФР-1 и ИФР-2; (4) рецептор ИФР типа 2 бифункционален, служит для нацеливания на лизосомальные ферменты и увеличения оборота ИФР-2; (5) делеция ИФР-2 приводит к нарушению роста плаценты; (6) ИФР-1 служит основным медиатором эффектов ГР на постнатальный рост, хотя ГР и рецептор ГР могут обладать небольшими ИФР-1-независимыми эффектами. Какое приложение эти эффекты имеют у человека — пока неясно.

БЕЛКИ, СВЯЗЫВАЮЩИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА

В отличие от инсулина, ИФР циркулируют в плазме крови в комплексах с семейством связывающих белков, которые пролонгируют период сывороточной полужизни пептидов ИФР, переносят ИФР к клеткам-мишеням и модулируют взаимодействия ИФР с поверхностными мембранными рецепторами [226]. В дополнение к этим эффектам было обнаружено, что ИФРСБ обладают действием на клетку, независимым от ИФР. Наличие ИФРСБ и их различные действия являются уровнями регуляции оси ГР/ИФР, серьезно увеличивая сложность ее структуры (рис. 2.28).

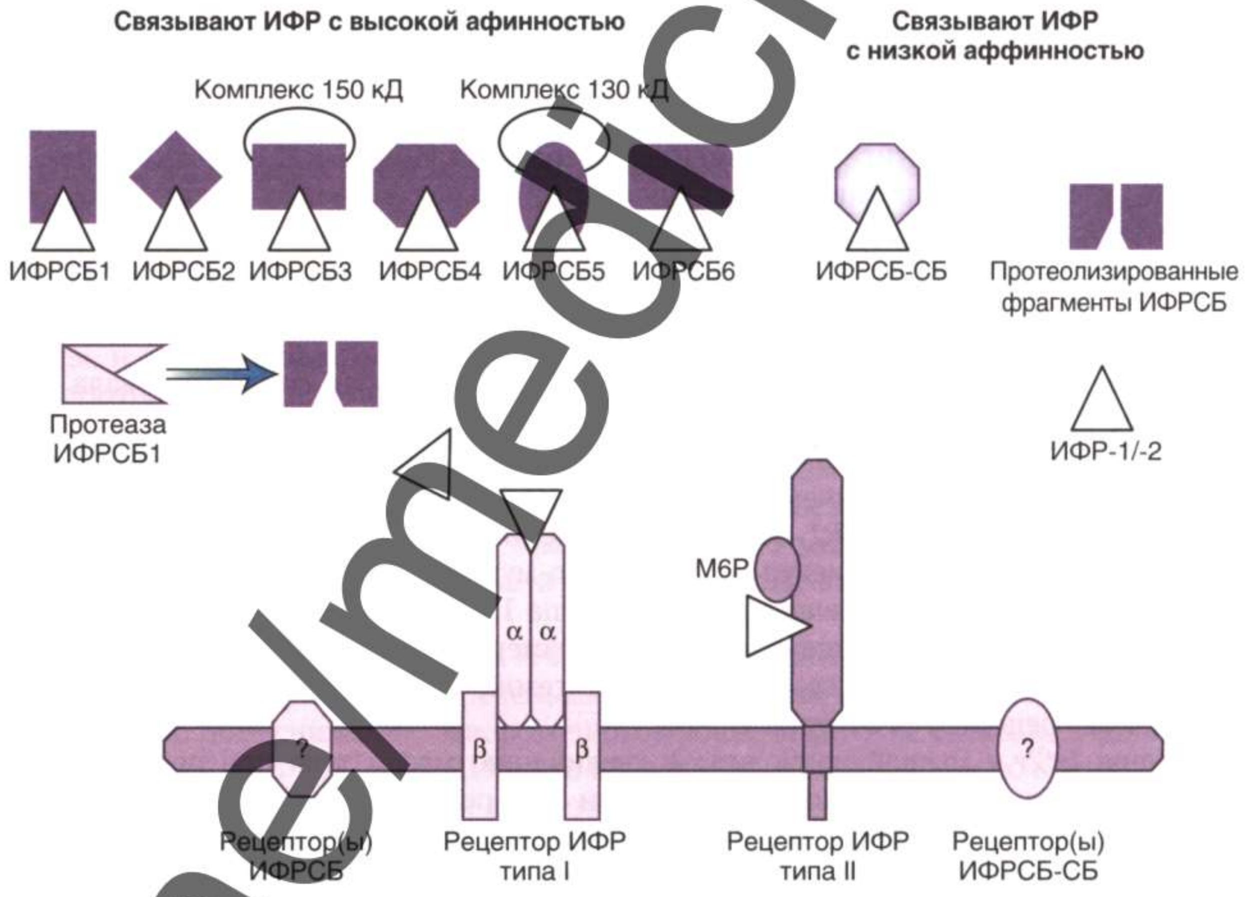


Рис. 2.28. Схематичное изображение системы инсулиноподобного фактора роста (ИФР), включая лиганды ИФР (рецепторы ИФР типов I и II), связывающие протеины (с высокой и низкой аффинностью), протеазы ИФР-связывающего белка (ИФРСБ), рецепторы ИФР типов I и II и потенциальные рецепторы для других ИФРСБ и ИФРСБ-связанных белков (ИФРСБ-СБ). M6P — манноза-6-фосфат. [Из Hwa V., Oh Y., Rosenfeld R.G. The insulin-like growth factor — binding protein [IGFBP] superfamily // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20. P. 761–787. Copyright © Endocrine Society]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В следующем параграфе сначала описана структура семейства ИФРСБ, а далее следует роль ИФРСБ в физиологии ИФР и характеристики конкретных ИФРСБ.

Структура ИФРСБ. Было клонировано шесть различных ИФРСБ, определены их высококонсервативные аминокислотные последовательности. Шесть ИФРСБ гомологичны в N-концевом и C-концевом доменах, но имеют очень вариабельную срединную секцию, которая, возможно, отвечает за более специализированные свойства конкретных ИФРСБ, такие как клеточная диссоциация, усиление ИФР-связывания и ИФР-независимые действия. В каждом из консервативных N- и C-концевых доменов существует большое количество богатых цистеином остатков с консервативным пространственным порядком. Это подразумевает, что вторичная структура ИФРСБ, зависимая от структурных мостиков, также консервативна [227]. Удаление этих дисульфидных белков ведет к потере связывания ИФР, демонстрируя важность региона, богатого цистеином.

N-концевой домен содержит остатки, критичные для связывания ИФР с ИФРСБ1, 3 и 4 [228]. Важно ли это связывание для ИФР-независимых эффектов ИФРСБ — неизвестно. Точные последовательности в C-концевом домене, отвечающие за связывание, могут различаться между ИФРСБ. К примеру, аргинин-глицин-аспартановая кислотная последовательность в C-конце ИФРСБ1 и 2, которая предположительно нужна для связывания с клеточной поверхностью [229], не присутствует в ИФРСБ3, который также связывается с клеточными мембранами [230]. Высоковариабельный сегмент центрального региона ИФРСБ — сайт посттрансляционных модификаций, таких как гликозилирование, фосфорилирование и протеолиз. Первичная структура ИФРСБ и их посттрансляционная модификация отвечают за клеточное взаимодействие, фосфорилирование может влиять на аффинность связывания ИФР-1 и восприимчивость протеаз, а протеолиз способен влиять на ИФР/рецептор ИФРr-зависимые и независимые действия [231].

Трехмерная структура ИФРСБ1, 2, 4 и 5 была определена, что подтвердило наличие ИФР-связывающих сайтов в N- и C-концевых доменах. Кристаллография показала, что структура N-концевого домена критична для связывания ИФР, в то же время C-концевой домен важен для подавления взаимодействия между ИФР-1 и его рецептором [232, 233].

Обнаружено несколько групп богатых цистеином белков, содержащих домены, аналогичные ИФРСБ, что привело к предположению о существовании суперсемейства ИФРСБ [234]. Это суперсемейство включает шесть высокоаффинных ИФРСБ и несколько ИФРСБ-родственных протеинов (ИФРСБ-рП). У трех из этих белков — Mac25 (ИФРСБ-рП1), фактора роста соединительной ткани (ИФРСБ-рП2), и NovH (ИФРСБ-рП3) — была продемонстрирована способность связывать ИФР, хотя с заметно более низкой аффинностью, чем ИФРСБ. Какова роль, если она существует, ИФРСБ-рП в нормальной физиологии ИФР — остается неясным.

Анализ ИФРСБ осложнен присутствием ИФРСБ-протеаз, разрушающих ИФРСБ (рис. 2.29) [235, 236]. Протеолиз ИФРСБ осложняет исследование, и его необходимо учитывать при определении различных ИФРСБ в биологических жидкостях. Протеазы для ИФРСБ2, 3, 4 и 5 присутствуют в сыворотке крови и моче [236]. Вероятно, существует множество протеаз ИФРСБ, включая кальций-зависимые сериновые протеазы, калликреины, катепсин и матриксные металлопротеиназы [237, 238]. Считают, что протеолиз ИФРСБ высвобождает ИФР для взаимодействия с клеточными поверхностными рецепторами, значительно усиливая митогенные и анаболические эффекты пептидов ИФР. Существуют некоторые доказательства того, что протеолитические фрагменты ИФРСБ3 и ИФРСБ5 обладают ИФР-1-независимыми эффектами [239, 240].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

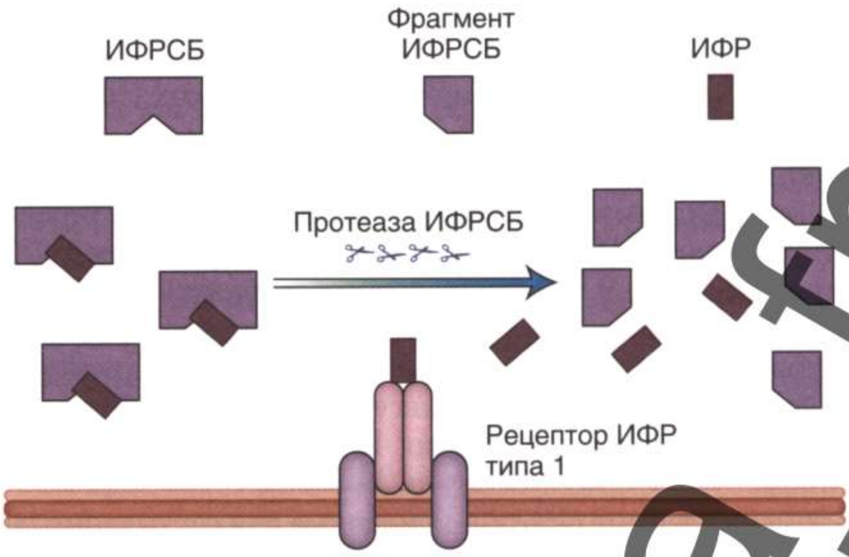


Рис. 2.29. Схематичное изображение влияния протеаз белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФРСБ), на действие инсулиноподобного фактора роста (ИФР). В этой модели протеолиз ИФРСБ вызывает уменьшение их аффинности к лигандам ИФР, что приводит к усиленному связыванию пептидов ИФР с ИФР-рецепторами. [Из Cohen P., Rosenfeld R.G. The IGF axis // Rosenbloom A.L. (ed.). Human Growth Hormone: Basic и Scientific Aspects. Boca Raton, FL: CRC Press, 1995. P. 43–58]

РОЛЬ БЕЛКОВ, СВЯЗЫВАЮЩИХ ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА, В ЕГО ФИЗИОЛОГИИ

ИФРСБ как белки-носители. ИФРСБ образуют комплексы практически со всеми циркулирующими ИФР-1 и во вторую очередь с ИФР-2 с учетом их высокой аффинности для ИФР (от 10^{-10} до 10^{-11} моль/л) [241]. У взрослых 75–80% ИФР входит в состав тройного комплекса, состоящего из молекулы ИФР плюс 1 молекула ИФРСБ3 плюс 1 молекула белка КЛС [242]. Этот тройной комплекс с массой 150 кДа слишком велик, чтобы покинуть сосудистое русло, и он удлиняет период полужизни пептидов ИФР приблизительно с 10 мин свободного ИФР до 12–15 ч ИФР в тройном комплексе [243]. Связывание ИФР с ИФРСБ3 в бинарный комплекс удлиняет продолжительность периода полужизни ИФР до 1–2 ч. Когда ИФР связывается как бинарный комплекс с ИФРСБ, может произойти диффузия из сосудистого пространства, это отмечено для ИФРСБ1, 2 и 4 [244].

И ИФРСБ3, и КЛС ГР-зависимы, что предоставляет дополнительный механизм для регуляции ГР оси ИФР. В то же время назначение ГР пациентам с ДГР меняет форму ИФР с массой 40 кДа на форму с массой 50 кДа в тройном комплексе [245], этого сдвига нет при лечении ИФР-1. После введения ИФР-1 не происходит никакого явного подъема содержания ИФРСБ3 [107], но уровень КЛС может снижаться после введения ИФР-1, возможно, отражая обратную подавляющую связь ИФР с секрецией ГР гипофизом [246]. В сыворотке крови пациентов с ДГР или нечувствительностью к ГР немного ИФР присутствует в виде тройного комплекса массой 150 кДа; ИФР находится в виде бинарного комплекса ИФР-ИФРСБ3 или в связанном состоянии с другими ИФРСБ, такими как ИФРСБ1, 2, 4 или 5 [186, 235].

ИФРСБ как регуляторы действия ИФР. ИФРСБ также регулируют биологические действия, модулируя доступность ИФР (рис. 2.30). Связывающая аффинность ИФР для ИФРСБ выше, чем для рецепторов ИФР, и чтобы ИФР взаимодействовать с собственным рецептором, ему необходимо диссоциировать с ИФРСБ [241]. Кроме этого, во многих жидкостях тела человека концентрация ИФРСБ избыточна по сравнению с ИФР [247]. Диссоциация ИФР с ИФРСБ достигается благодаря массе действий — протеолизу или другим неизвестным механизмам. Нарушение взаимодействия ИФР-1 и его рецептора может привести к подавлению или потенциации действия ИФР на

https://t.me/medicina_free

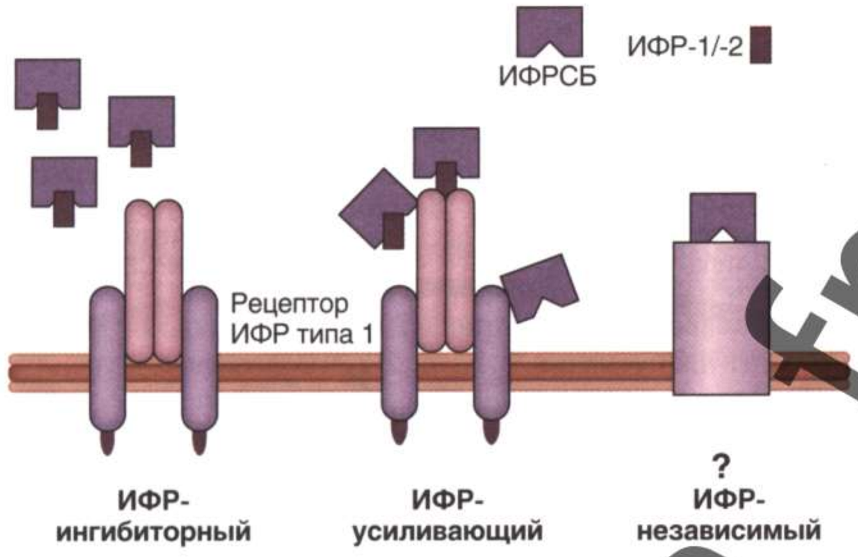


Рис. 2.30. Теоретический механизм клеточного действия белков, связывающих инсулиноподобный фактор роста (ИФРСБ); ИФР — инсулиноподобный фактор роста. Подробности см. в тексте

клеточную пролиферацию [248]. Подавление эффектов ИФР-1 благодаря присутствию ИФРСБ4 было продемонстрировано *in vitro* и *in vivo* [249], так как аналоги ИФР со сниженной аффинностью для ИФРСБ4 повышали биологический потенциал. Показано, что ИФРСБ1, 3 и 5 обладают потенциальными эффектами на действие ИФР, возможно, обеспечивая доставку ИФР к рецепторам-мишеням, как это было показано для ИФРСБ3 [250].

Показано, что усиливающие эффекты ИФРСБ5 стимулируют его связывание с белками экстрацеллюлярного матрикса, что снижает аффинность ИФРСБ5 для ИФР. Возможно, ИФРСБ5, связываясь с экстрацеллюлярным матриксом, приносит ИФР близко к клеточной поверхности в низкоаффинном комплексе, из которого ИФР может медленно высвобождаться, чтобы связывать соседние рецепторы ИФР [251]. Чтобы все детализировать, следует добавить, что тот же ИФРСБ может потенцировать или подавлять действие ИФР *in vitro* в зависимости от состояния культуры клеток, типа клетки, дозы ИФРСБ и посттрансляционных модификаций, таких как состояние фосфорилирования [248]. Выдвинуто предположение, что ИФРСБ3 и ИФРСБ5 могут иметь собственные рецепторы, которые при активации взаимодействуют с сигнальными путями рецептора ИФР.

Также выдвинуто предположение, что комплекс ИФРСБ-ИФР может откладываться в тканях, чтобы действовать паракринно. Это было продемонстрировано для ИФРСБ5 и костного матрикса. ИФРСБ5 синтезируется остеобластами, и комплекс ИФРСБ5-ИФР может связывать гидроксиапатит. Возможно, комплекс участвует в костном метаболизме [252].

Протеазы ИФРСБ, разрушающие ИФРСБ, предположительно играют роль в ухудшении доступности ИФР, снижая аффинность ИФРСБ для этого лиганда, одновременно увеличивая доступность ИФР для клеточных мембранных рецепторов.

ИФР-независимые действия ИФРСБ. ИФРСБ также обладают ИФР-независимыми действиями, такими как подавление роста конкретных типов клеток, стимуляция роста тканей, прямая индукция апоптоза и модуляция эффектов на другие, не-ИФР-ростовые факторы. Механизмы ИФР-зависимых действий постепенно начинают проясняться и включают связывание с ИФРСБ-специфичными клеточными поверхностными рецепторами, связывание с другими клеточными поверхностными рецепторами и взаимодействие с ядерными рецепторами (рис. 2.31).

ИФР-независимые действия были охарактеризованы для ИФРСБ1, 2, 3 и 5. ИФРСБ1 участвовал в моторике и адгезии клетки, в то же время ИФРСБ2 оказывал

https://t.me/medicina_free

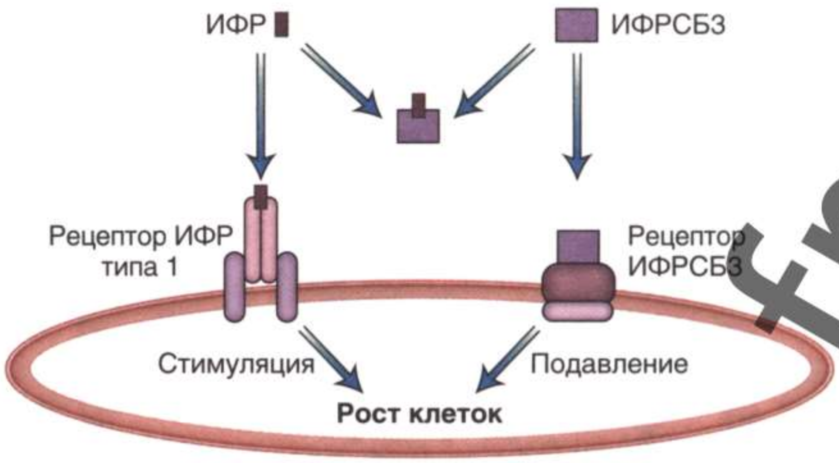


Рис. 2.31. Схематичная диаграмма зависимого от инсулиноподобного фактора роста (ИФР) и ИФР-независимого действия ИФР-связывающего белка 3 (ИФРСБ3), который в дальнейшем регулируется гипотетическим мембранным ИФРСБ3-рецептором

митогенное действие, независимо от связывания ИФР-1. Оказывается, что ИФРСБ3 также обладает подлинным подавляющим действием на клетки. В исследованиях *in vitro* назначение или повышенная экспрессия ИФРСБ3 подавляли синтез ДНК и клеточную пролиферацию в состояниях, при которых нейтрализуется ИФР-1 или рецептор ИФР типа 1, что предполагает ИФР-независимое подавление благодаря ИФРСБ3 [253]. ИФРСБ3 более эффективен, чем иммунонейтрализация ИФР-1 в ингибирующем сывороточно-стимулированном синтезе ДНК в культурированных клетках гранулезы яичников с добавлением ИФР или без него [254]. Показано, что ИФРСБ3 индуцирует апоптоз фибробластов с недостатком функционирующих рецепторов ИФР, и ИФРСБ3, не связывающий ИФР, стимулирует апоптоз в этих фибробластах и фибробластах дикого типа [231]. ИФРСБ5 также оказывает ИФР-независимое влияние на остеобласты. В остеобластах, культурированных от мышей, нулевых по гену ИФР-1, присутствие ИФРСБ5 усиливало рост клеток, активность щелочной фосфатазы и экспрессию остеокальцина до уровней, аналогичных наблюдаемым в остеобластах дикого типа [231]. Кроме этого, ИФРСБ5, введенный в кость мышей, нулевых по *IGF1*, был ассоциирован с подъемом содержания маркеров костного формирования.

ИФРСБ обладают ИФР-независимыми эффектами через связывание с ИФРСБ-специфичными мембранными рецепторами для ИФРСБ3, ИФРСБ5 или другими рецепторами, такими как рецептор трансформирующего фактора роста β типа V [231]. Сигнальные пути, расположенные дальше по ходу транскрипции, активируемые ИФРСБ-специфическими рецепторами, неизвестны, как и положительные взаимодействия с сигналингом рецептора ИФР. ИФРСБ3 и ИФРСБ5 также содержат сигналы ядерной локализации, и эти белки в исследованиях *in vitro* были локализованы в ядре [255, 256]. Протеазы ИФРСБ могут также генерировать фрагменты ИФРСБ3 с повышенной аффинностью к клеточным поверхностным рецепторам ИФРСБ3 [257].

Характеристики ИФРСБ с 1-го по 6-й. ИФРСБ1 был первым белком из ИФРСБ, который был очищен, чья ДНК была клонирована. Его ген (*IGFBP1*) имеет длину 5,2 кб, располагается на коротком плече хромосомы 7 и содержит четыре экзона [258]. Зрелый белок имеет массу 30 кДа и еще не гликозилирован. Мессенджер РНК четко экспрессируется в децидуальной оболочке, печени и почках. Это основной ИФРСБ в сыворотке крови плода на ранних сроках гестации, достигающих высоких уровней 3000 мкг/л к II триместру. Содержание ИФРСБ1 у новорожденного в сыворотке крови обратно коррелирует с массой тела при рождении, что предполагает подавляющую роль в отношении действия фетального ИФР.

https://t.me/medicina_free

ИФРСБ1 может быть вовлечен в репродуктивную функцию, включая эндометриальный цикл, созревание овоцита и фетальный рост [259]. Также он играет важную метаболическую роль, поскольку его экспрессия повышается при катаболических состояниях [186], в то же время инсулин подавляет уровни мРНК ИФРСБ1. Считают, что высокое содержание ИФРСБ1 натощак связывает ИФР-1, чтобы снизить инсулиноподобное влияние ИФР-1 на метаболизм. Сывороточные концентрации ИФРСБ1 коррелируют с чувствительностью к инсулину. Более низкое содержание ассоциировано с меньшей чувствительностью к инсулину. Тощаковые уровни в когортах с продолжительным наблюдением прогнозируют риск развития сахарного диабета [260]. Мыши, нулевые по ИФРСБ1, имеют нормальный гомеостаз глюкозы, и ИФРСБ1-трансгенные мыши защищены против инсулинорезистентности при нагрузке высокожировой диетой. Клеточная(ые) мишень(и) ИФРСБ1, которые регулируют эти эффекты, неизвестны, так как ИФРСБ1 может обладать ИФР-1-независимыми эффектами.

Хотя в большинстве исследований *in vitro* четко показано подавляющее действие ИФРСБ1 на эффекты ИФР, предположительно отражая взаимодействие с лигандом-рецептором ИФР [226], ИФРСБ1 потенцирует эффекты ИФР в конкретных клеточных системах, возможно, в результате связывания ИФРСБ1 с клеточной мембраной через его последовательность Arg-Gly-Asp [229]. Способность ИФРСБ1 подавлять или потенцировать действие ИФР может зависеть от посттрансляционной модификации ИФРСБ1, такой как фосфорилирование, которое повышает аффинность ИФРСБ1 для ИФР-1, существенно подавляя действие ИФР [226].

Ген *IGFBP2* локализован на длинном плече хромосомы 2 и кодирует зрелый белок массой 34 кДа [261]. Аналогично ИФРСБ1, ИФРСБ2 активно экспрессируется в фетальных тканях, в частности в ЦНС [262]. Он также экспрессируется в печени, адипоцитах и репродуктивной системе. Это второй наиболее распространенный ИФРСБ в сыворотке крови после ИФРСБ3. В отличие от ИФРСБ1, его экспрессия не меняется в зависимости от питания. ИФРСБ2-трансгенные мыши имеют сниженный набор массы тела в постнатальном периоде и немного уменьшенные тощаковые уровни инсулина с защитой против инсулинорезистентности [260].

Ген *IGFBP3* локализован на хромосоме 7. Он содержит четыре экзона, гомологичных *IGFBP1* и *IGFBP2*, а пятый экзон состоит из 3'-нетранслируемых последовательностей. Уровни мессенджера РНК высоки в печени, наиболее заметно в эндотелии печени и клетках Купфера — по сравнению с КЛС, чья концентрация высока в гепатоцитах [263]. Зрелый негликозилированный белок ИФРСБ3 имеет молекулярную массу приблизительно 29 кДа и включает 264 аминокислоты. ИФРСБ3 состоит из консервативных N-концевого и С-концевого доменов и вариабельной средней части. Средняя секция — это сайт N-связанного гликозилирования, который отсутствует в ИФРСБ1 и ИФРСБ2, и в связи с этим он в норме мигрирует как дуплет-триплет с массой от 40 до 46 кДа. Гликозилирование не нарушает его аффинность по отношению к ИФР-1 или ИФР-2 [231]. Средняя часть также служит сайтом фосфорилирования. Исследования показали, что эта средняя секция отвечает за взаимодействие с клеточной поверхностью [264].

ИФРСБ3 — основной ИФРСБ в сыворотке крови взрослого, где он несет приблизительно 75% общего ИФР, в первую очередь как часть тройного комплекса массой 150 кДа, состоящего из ИФР-1, ИФРСБ3 и КЛС. ИФРСБ3 и ИФРСБ5 — единственные ИФРСБ, формирующие этот комплекс. Видимо, образование этого тройного комплекса ограничивает доступ ИФР к клеткам-мишеням, в то же время удлиняя периоды полужизни как пептида ИФР, так и связывающего его белка [265]. Сывороточные уровни ИФРСБ3 и КЛС снижены у пациентов с ДГР или нечувствительностью к ГР, с состояниями, при которых методы определения ИФРСБ3 в сыворотке крови имеют

https://t.me/medicina_free

большое диагностическое значение. Содержание ИФРСБ3 повышено при состояниях с избытком ГР и акромегалией.

Действие ИФРСБ3 ГР-зависимо, как напрямую, так и через регуляцию ИФР. Назначение ИФР-1 мышам после гипофизэктомии повышало сывороточное содержание ИФРСБ3 [266]. Лечение ИФР-1 пациентов с нечувствительностью к ГР, однако, не влияет существенно на концентрацию ИФРСБ3 в сыворотке крови [106], и лечение ГР ГР-зависимых пациентов не увеличивает сывороточные уровни. Означают ли эти изменения, что ГР обладает прямым действием на ИФРСБ3 или отражает регуляцию ГР с помощью КЛС и формирование тройного комплекса, — неясно, хотя вероятно, что оба фактора вносят свой вклад.

ИФРСБ3 ассоциирован с белками клеточной мембраны в специфической катион-зависимой манере и с высокой аффинностью [231]. Составляют ли белки клеточной мембраны подлинные рецепторы ИФРСБ3 — остается вопросом для изучения, хотя они могут регулировать ИФР-независимые действия ИФРСБ3. И наоборот, ИФРСБ3 может ассоциироваться с гепарин-содержащими протеогликанами в экстрацеллюлярном матриксе и в клеточной мембране, так как он содержит гепарин-связывающие последовательности в области С-конца [267]. Выдвинуто предположение, что ИФРСБ3 служит лигандом серин/теонинкиназы типа V рецептора трансформирующего фактора роста β, с взаимодействием, ведущим в результате к подавлению клеточного роста [231].

ИФРСБ3 может также переноситься в ядро из внеклеточного пространства. Он имеет согласованную ядерную транслокационную последовательность, а перенос осуществляется импортином-В [268]. ИФРСБ3 может связывать ядерный RXRα. Это качество важно для действия ИФРСБ3 на апоптоз [269].

Экспрессия *IGFBP3* может быть индуцирована регуляторами клеточного цикла и факторами, подавляющими рост, такими как фактор некроза опухоли α и β, ретиноевая кислота, витамин D, антиэстрогены и антиандрогены [270]. Во многих случаях было показано, что модулирование экспрессии *IGFBP3* критично для антипролиферативных эффектов этих факторов *in vitro* [270]. Экспрессия гена *IGFBP3* также активируется геном подавления опухоли p53271 в опухолевых клеточных линиях, леченных химиотерапевтическими препаратами [272]. Как у многих генов, экспрессия *IGFBP3* нарушается при метилировании и гистонной модификации. Огромное количество исследований показало, что метилирование или гистонная модификация гена *IGFBP3* присутствует во многих различных типах рака человека [обзор Йоги-Брахим (Jogie-Brahim) и соавт.] [270].

Ген *IGFBP4* расположен на хромосоме 17 и содержит четыре экзона. Он присутствует преимущественно в негликозилированной форме массой 24 кДа (масса гликозилированной формы 29 кДа). Аналогично ИФРСБ3, его сайт гликозилирования расположен в очень вариабельном центральном регионе белка. Он широко экспрессируется в эмбриональных тканях, фибробластах, остеобластах, клетках предстательной железы, яичников и печени. Циркулирующая форма имеет преимущественно печеночное происхождение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ИФРСБ4 — единственный ИФРСБ, который не обладает ИФР-независимыми эффектами. В исследованиях *in vitro* ИФРСБ4 ингибирует действие ИФР, а в исследованиях *in vivo* было продемонстрировано, что подавляющее действие ИФРСБ4 на клеточные процессы является ИФР-1-зависимым [273, 274]. Подавляющие эффекты ИФРСБ снижены благодаря протеолизу, аналогично ИФРСБ3. Протеазы ИФРСБ4 присутствуют в широком спектре клеток, включая клетки нейробластомы, гладкомышечные клетки, фибробласты, остеобласты и эпителий предстательной железы [274, 275]. Активация протеолиза ИФРСБ4 происходит в присутствии ИФР-1 или ИФР-2, предположительно отражая конформационные изменения в ИФРСБ4 в результате захвата ИФР [276]. Показано, что плазматическая протеаза ассоциированного с

https://t.me/medicina_free

беременностью плазматического белка-А разрушает ИФРСБ2, 4 и 5, но не ИФРСБ3 [277], и он был ассоциирован со снижением ИФРСБ4 во время роста оварильного фолликула [278]. Протеолиз ИФРСБ4 под действием протеазы ассоциированного с беременностью плазматического белка-А в развивающемся овариальном фолликуле играет роль в развитии доминантных фолликулов [278].

Ген *IGFBP5* локализован на хромосоме 5 и содержит четыре экзона. Он имеет массу 28 кДа и содержит сайт гликозилирования в очень вариабельном среднем регионе белка. В отличие от других гликозилированных ИФРСБ, ИФРСБ5 является в большей степени *O*-гликозилированным, чем *N*-гликозилированным. Показано, что ИФРСБ5 связывает белки экстрацеллюлярного матрикса, такие как коллагены типа III и IV, ламинин и фибронектин, и это происходит в ответ на связывание ИФР-1 [279]. Аффинность ИФРСБ5 снижается приблизительно в 7 раз, когда связываемый белок ассоциирован с экстрацеллюлярным матриксом, предоставляя потенциальный механизм высвобождения ИФР для поверхностных клеточных рецепторов. Ассоциация ИФРСБ5 с экстрацеллюлярным матриксом защищает белок от протеолиза [280]. В отличие от протеолиза ИФРСБ4, который усиливается при добавлении ИФР, деградация ИФРСБ5 подавляется при связывании белков с ИФР [281]. Протеолитические фрагменты ИФРСБ5 обладают ИФР-независимым действием на митогенез, возможно, благодаря связыванию ИФРСБ5-специфического поверхностного клеточного рецептора [282].

Ген *IGFBP6* локализован на хромосоме 12 и содержит четыре экзона. Зрелый пептид с массой 23 кДа содержит 216 аминокислот и может пройти *O*-гликозилирование, аналогично ИФРСБ5 [283]. Хотя ИФРСБ6 связывает и ИФР-1, и ИФР-2, он обладает гораздо большей аффинностью к ИФР-2 [284]. ИФРСБ6 обнаруживают в высоких концентрациях в цереброспинальной жидкости, как и ИФРСБ2, который также связывает ИФР-2 с высокой аффинностью. ИФРСБ6 может играть роль в регуляции овариальной активности, возможно, функционируя как антигонадотропин [285].

Были созданы мыши, нулевые по конкретным ИФРСБ. Выявлено лишь умеренное, едва заметное влияние на рост. У мышей, нулевых по ИФРСБ2, отмечено умеренное уменьшение размеров внутренних органов [286], в то же время рост мышей, нулевых по ИФРСБ4, составлял 85–90% нормы. У этих мышей отмечено также повышение содержания других ИФРСБ. Были созданы трижды нокаутированные мыши, нулевые по ИФРСБ типов 3, 4 и 5 [287], и длина их тела составляла 80% нормы с уровнями ИФР-1 45% по сравнению с диким типом. Также созданы трансгенные мыши с избыточной экспрессией ИФРСБ1, 2, 3 и 4 [288], и они имели задержку роста различной степени, демонстрируя роль ИФРСБ в секвестрировании ИФР-1 или ограничении его действий. Кроме этого, у мышей, избыточно экспрессирующих ИФРСБ1 и ИФРСБ3, также выявлено нарушение толерантности к глюкозе и снижение фертильности, что демонстрирует роль ИФР-1 или отдельные роли этих ИФРСБ в метаболизме глюкозы и репродукции.

Стероиды гонад

Андрогены и эстрогены влияют на рост преимущественно благодаря двум механизмам: регуляции оси ГР/ИФР-1 и созреванию эпифизеальных ростовых пластинок. Подростковый подъем уровня половых стероидов в сыворотке крови представляет собой важную часть пубертатного ростового скачка. Кроме этого, стимуляция закрытия эпифизов вследствие пубертатного подъема половых стероидов приводит к полному прекращению линейного роста. Роль андрогенов и эстрогенов в усилении секреции ГР и прямого стимулирования синтеза ИФР-1 подробно освещена ранее.

https://t.me/medicina_free

И андрогены, и эстрогены стимулируют созревание скелета и ускоряют закрытие ростовых пластинок. Однако большинство этих эффектов — следствие действия эстрогенов, андрогены действуют опосредованно после их конверсии в эстрогены благодаря ароматазам в экстрагландулярных тканях, в том числе локально в пределах ростовой пластинки. Понимание главенствующей роли эстрогенов пришло из исследований на животных [21], а также из сообщений о людях с мутациями. Мутация эстрогенового рецептора у мужчины была ассоциирована с высоким ростом и открытыми эпифизами [22], об аналогичных находках сообщают в отношении пациентов с мутациями гена, кодирующего фермент ароматазу [289]. Кроме этого, варианты эстрогенового рецептора были ассоциированы с ростом представителей мужского [290] и женского пола [291] и повышенной экспрессией ароматаз, приводящей к низкорослости у мужчин [292, 293].

Хотя большинство эффектов андрогенов в отношении роста регулируется после их ароматизации в эстрогены, существуют доказательства андроген-специфических эффектов. Следует отметить, что ДГТ, неароматизированный андроген, может ускорять линейный рост у мальчиков. Этот эффект андрогенов не регулируется ГР или циркулирующим ИФР-1, но может попадать под влияние локального синтеза ИФР-1 [294].

Стероиды гонад, наряду с ГР и ИФР-1, вносят вклад в достижение пика костной массы у взрослых. Этот эффект половых гормонов в значительной степени регулируется действием эстрогенов [295–297].

Тиреоидные гормоны

Тиреоидные гормоны оказывают относительно небольшое влияние на плод, но имеют большое значение для роста и созревания костной ткани в постнатальном периоде. У пациентов с гипотиреозом снижена спонтанная секреция ГР и уменьшен ответ ГР на провокационные тесты. Тиреоидные гормоны обладают прямым действием на хондроциты и остеобласты, которые экспрессируют рецепторы к тиреоидным гормонам. Тиреоидные гормоны регулируют пролиферацию хондроцитов и стимулируют терминальную дифференцировку, минерализацию и ангиогенез [298, 299]. В частности, тиреоидные гормоны необходимы для дифференцировки гипертрофированных хондроцитов [300]. В постнатальном периоде гипотиреоз может приводить к задержке роста и скелетного созревания, в то же время тиреотоксикоз способен ускорять линейный рост и созревание скелета.

Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды обладают как стимулирующим, так и ингибирующим действием на секрецию ГР, с абсолютным эффектом, зависящим от времени и концентрации глюкокортикоидов. Их дефицит при болезни Аддисона приводит к уменьшению секреции ГР вследствие сниженной экспрессии рецепторов секретагогов РГГР и ГР [301]. Острая нагрузка супрафизиологическими дозами глюкокортикоидов снижает секрецию ГР в течение 1 ч после соответствующего транзиторного повышения секреции ГР [301, 302]. Продолжающийся избыток глюкокортикоидов в дальнейшем способствует продолжению подавления секреции ГР. Это снижение секреции ГР происходит вследствие повышения активности соматостатина [301]. Глюкокортикоиды могут также нарушать рост, напрямую воздействуя на ростовую пластинку, ингибируя местный синтез ИФР-1 вследствие подавления экспрессии рецептора ГР, нарушения экспрессии рецептора ИФР-1 [301, 303], изменения содержания ИФРСБ и нарушения

https://t.me/medicina_free

внутриклеточного сигналинга [304]. Кроме этого, глюкокортикоиды могут стимулировать апоптоз хондроцитов в костной пластинке [294].

Дополнительное непрямое действие избытка глюкокортикоидов на рост может быть результатом подавления глюкокортикоидами абсорбции кальция и реабсорбции с развитием вторичного гиперпаратиреоза [299]. В периоде полового созревания избыток глюкокортикоидов может индуцировать дефицит половых гормонов, что приводит к уменьшению нормальных стимуляционных ростовых эффектов этих гормонов [299].

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЗАДЕРЖКИ РОСТА

Классификация задержки роста представлена в табл. 2.1. Нарушения роста также можно подразделить: на (1) нарушения гипоталамо-гипофизарной оси, приводящие к дефициту ГР; (2) нарушения, приводящие к дефициту или резистентности к действию ИФР-1; (3) нарушения роста, которые напрямую воздействуют на ростовую пластинку или вследствие хронических заболеваний; (4) ИЗР, которую рассматривают отдельно, но в ее основе может лежать патология оси ГР/ИФР-1 или ростовой пластинки. Схематичное изображение известных дефектов оси ГР/ИФР-1 показано на рис. 2.32, а известные гены, вовлеченные в процесс, перечислены в табл. 2.2.

Таблица 2.1. Причины задержки роста

I. Нарушения оси ГР/ИФР-1.
- А. Дефицит ГР.
 - 1. Гипоталамус:
 - а) врожденные нарушения.
 - б) приобретенные нарушения.
 - 2. Гипофиз:
 - а) врожденные нарушения:
 - 1) комбинированный дефицит гормонов гипофиза (КДГГ);
 - 2) изолированный дефицит ГР (ИДГР);
 - б) приобретенные нарушения:
 - 1) краниофарингиомы и другие опухоли;
 - 2) гистиоцитоз X.
- Б. Нечувствительность к ГР.
 - 1. Мутации в сигнальных белках рецептора ГР и КЛС.
- В. Аномалии ИФР-1 и сигнального рецептора ИФР-1.

II. Нарушения роста за пределами оси ГР/ИФР-1.
- А. Нарушения питания.
- Б. Хронические заболевания.
- В. Эндокринные нарушения.
- Г. Остеохондродисплазия.
- Д. Хромосомные аномалии.
- Е. МРГВ.
- Ж. Материнские и плацентарные факторы.

III. ИЗР

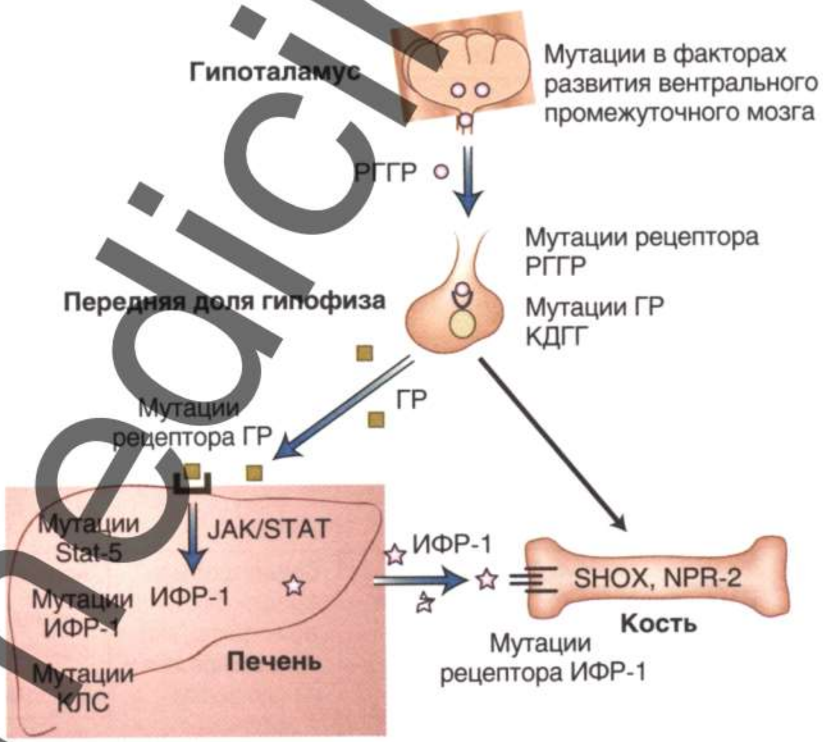


Рис. 2.32. Ось гипоталамус/гипофиз/ИФР: точки приложения известных мутаций. КЛС — кислотно-лабильная субъединица; КДГГ — комбинированный дефицит гормонов гипофиза; ГР — гормон роста; РГГР — рилизинг-гормон ГР; ИФР-1 — инсулиноподобный фактор роста 1; JAK — Янус-киназа; NPR-2 — рецептор 2-го типа натрийуретического пептида; SHOX — гомеобокс, ассоциированный с низкорослостью; STAT — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции. [Перепечатано с разрешения из Lopez-Bermejo A., Buckway C.K., Rosenfeld R.G. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis // Trends Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 11. P. 43]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 2.2. Генетические дефекты оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста, приводящие к дисфункции соматотрофов и дефициту гормона роста

Фактор	Функция гена	Пораженные клетки	Клинический фенотип	Тип наследования
Мутации в факторах, приводящие к ДГР и дефициту других гормонов				
Hesx1	Парноподобный гомеобокс-ген Ранний маркер появления гипофиза и кармана Ратке Требует Lhx3 для поддержания и PROP1 для сдерживания	Соматотрофы, тиреотрофы, гонадотрофы (задняя доля гипофиза также может быть поражена)	ИДГР или множественный дефицит гормонов гипофиза (в том числе несахарный диабет) Половое созревание может быть задержано Ассоциирован с септооптической дисплазией Аномальные находки при МРТ: гипоплазия гипофиза, эктопия задней доли гипофиза, аномалии промежуточного переднего мозга	АД, АР
Lhx3 (Lim3, P-LIM)	Член семьи LIM-гомеодоменных генов регуляторных белков Требуется для выживания и пролиферации кармана Ратке Активирует промотор αGSU Действует с PIT1 для активации промотора гена *TSHβ*	Соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы, гонадотрофы, возможно, кортикотрофы	Возможна манифестация с ригидности шейного отдела позвоночника, приводящей к ограничению поворота шеи Гипоплазированные передняя/средняя доли гипофиза	АР
Lhx4	LIM-белок с близким сходством с Lhx3 Важен для пролиферации и дифференциации клеточных линий Может иметь одинаковые функции с PROP1 и POU1F1	Соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы, гонадотрофы, кортикотрофы	КДГГ с доминированием дефицита ГР Тяжелая гипоплазия передней доли гипофиза, эктопия нейрогипофиза	АД
SIX6	Член семьи *SIX/sine oculis* гомеобокс-генов Экспрессируется рано в гипоталамусе, позже в кармане Ратке, нейральной сетчатке и оптической хиазме	Соматотрофы, гонадотрофы	Билатеральная анофтальмия Гипоплазия гипофиза Ассоциирован с делецией хромосомы 14q22–23	Неизвестен
PITX2 (RIEG1)	Родственный бикоид-гену гомеобокс-ген, экспрессирующийся рано в кармане Ратке Важен в поддержании экспрессии *Hesx1* и *PROP1*	Соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы, снижена экспрессия в гонадотрофах	Ассоциирован с синдромом Ригера Аномалии передней глазной камеры Гипоплазия зубов Выпячивание пупка Задержка психического развития Дисфункция гипофиза	АД
PROP1 (Prophet of PIT1)	Парноподобный, гомеодоменсодержащий фактор, необходимый для экспрессии *PIT1* Экспрессируется совместно с *Hesx1*	Соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы, гонадотрофы, кортикотрофы (отсроченно)	КДГГ (ГР, ТТГ, ПРЛ, сообщают об отсроченной манифестации АКТГ) Недостаточность гонадотропинов или нормальное половое созревание с отсроченным развитием недостаточности Несколько мутаций обнаружено в семьях без близкородственных браков	АР

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Фактор	Функция гена	Пораженные клетки	Клинический фенотип	Тип наследования
POU1F1 (PIT1)	Член семейства транскрипционных факторов POU	Соматотрофы, лактотрофы, тиреотрофы	КДГГ (ГР, ТТГ, ПРЛ, сообщают об отсроченной манифестации АКТГ); секреция ТТГ может быть исходно нормальной	АД, АР
	Важен для активации генов *GH1*, *PRL* и *TSHβ*		Гипоплазия гипофиза	
Otx2	Бикоидоподобный гомеобокс-содержащий ген, необходимый для развития переднего мозга и глаза	Соматотрофы, тиреотрофы, кортикотрофы и, возможно, гонадотрофы	Тяжелые мальформации глаза, включая анофтальмию	Неизвестен
	Антагонист экспрессии *FGF8* и *SHH*		КДГГ с дефицитом ЛГ/ФСГ	
	Может иметь значение при активации *Hesx1*		Гипоплазия передней доли гипофиза с эктопией задней доли	
SOX2	Член субсемейства SOXB1, экспрессируется как *SOX1* и *SOX3* на раннем этапе	Соматотрофы, гонадотрофы (и тиреотрофы на животных моделях)	Гипогонадотропный гипогонадизм	*De novo*
			Гипоплазия передней доли гипофиза	
			Билатеральная анофтальмия/микрофтальмия	
			Дефекты среднего мозга, в том числе мозолистого тела и гиппокампа	
			Сенсоневральные дефекты	
			Атрезия пищевода и сложности в обучении	
SOX3	Член SOX (SRY-подобный HMG-бокс)	Соматотрофы, дополнительные типы клеток передней доли гипофиза	Дупликации Xq26–27 у пораженных представителей мужского пола (женщины-носители здоровы)	Х-связанное
	Фактор развития, экспрессирующийся в развивающейся воронке и гипоталамусе		Различная степень задержки психического развития	
			Гипопитуитаризм с аномалиями при МРТ	
			Гипоплазия передней доли гипофиза	
			Гипоплазия воронки	
			Эктопия/неопущение задней доли гипофиза	
			Аномалии мозолистого тела	
			Исследования на грызунах предполагают, что доза SOX3 критична для нормального развития гипофиза	
ИДГР				
GLI2	Член семьи генов *GLI*; транскрипционные факторы, медиирующие SHH-сигналинг	Соматотрофы	Гетерозиготные мутации с потерей функции у пациентов с голопрозэнцефалией	Неизвестно
			Различная пенетрантность	
			Дисфункция гипофиза в сочетании с различными краниофациальными аномалиями	

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Фактор	Функция гена	Пораженные клетки	Клинический фенотип	Тип наследования
GHRHr	Кодирует рецептор РГГР	Соматотрофы	Низкорослость	АР
			Гипоплазия передней доли гипофиза	
GH1	Кодирует пептид ГР	Соматотрофы	Низкорослость	

Примечание. αGSU — α-субъединица гликопротеина; SHH — сигнальные пути «звуковой еж»; АД — аутосомно-доминантный; АР — аутосомно-рецессивный.

Нарушения оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1

ДЕФИЦИТ ГОРМОНА РОСТА

Хотя не всегда можно точно определить, гипоталамическая или гипофизарная дисфункция отвечает за дефицит гормонов, следует дифференцировать источники, чтобы иметь возможность анализа патологии. Табл. 2.3 демонстрирует возможные причины дефицита оси ГР/ИФР. Термин *идиопатическая* часто применяют, чтобы указать на отсутствие понимания причины ДГР. Аномалии развития или функционирования гипоталамуса отвечают за большинство идиопатических случаев гипопитуитаризма, и недавние молекулярные исследования начали проливать свет на молекулярные основы этих нарушений. Ожидают, что в будущем большинство случаев идиопатического гипопитуитаризма будет иметь этиологическое обоснование на генетическом уровне.

Таблица 2.3. Синдромы дефицита гормона роста/инсулиноподобного фактора роста 1

Врожденный ДГР
• ДГР вследствие гипоталамической дисфункции. • Голопрозэнцефалия и септооптическая дисплазия. • ДГР вследствие дисфункции гипофиза. • ДГР вследствие мутаций рецептора РГГР и ГР. • ДГР вследствие КДГГ. • Биологически неактивный ГР
Приобретенный ДГР
• ДГР вследствие опухолей ЦНС, травмы и воспаления. • Циркулирующие антитела к ГР, ингибирующие действие ГР
Врожденный дефицит ИФР-1
• Аномалии рецептора ГР. • Мутации STAT-5. • Мутации КЛС. • Мутации гена *IGF1*. • Мутации рецептора ИФР-1
Приобретенный дефицит ИФР-1
• Циркулирующие антитела к рецептору ГР. • Хронические заболевания

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Врожденные нарушения. Первичный гипоталамический нейропептид отвечает за синтез и высвобождение ГР и РГГР. Соматостатин играет антагонистическую роль в высвобождении ГР. Синтез этих двух гипоталамических белков контролируется серией нейрохимических веществ, и баланс между ними отвечает за точный нейроэндокринный контроль и биосинтез ГР. Мутации некоторых из генов, кодирующих гипоталамические пептиды, объясняют некоторые случаи ДГР вследствие гипоталамической дисфункции.

Как уже было отмечено, у пациентов с рано диагностированным врожденным ДГР часто выявляются аномалии стебля гипофиза, эктопия задней доли гипофиза и гипоплазия передней доли (рис. 2.33). Анэнцефалия приводит к развитию гипофиза уменьшенного размера и аномально сформированного, а также часто эктопированного. Несмотря на потерю гипоталамической регуляции, соматотрофы дифференцируются и пролиферируют, хотя их масса в целом уменьшена [66]. В течение внутриутробного периода сывороточные уровни ГР и ИФР-1 составляют от 30 до 50%

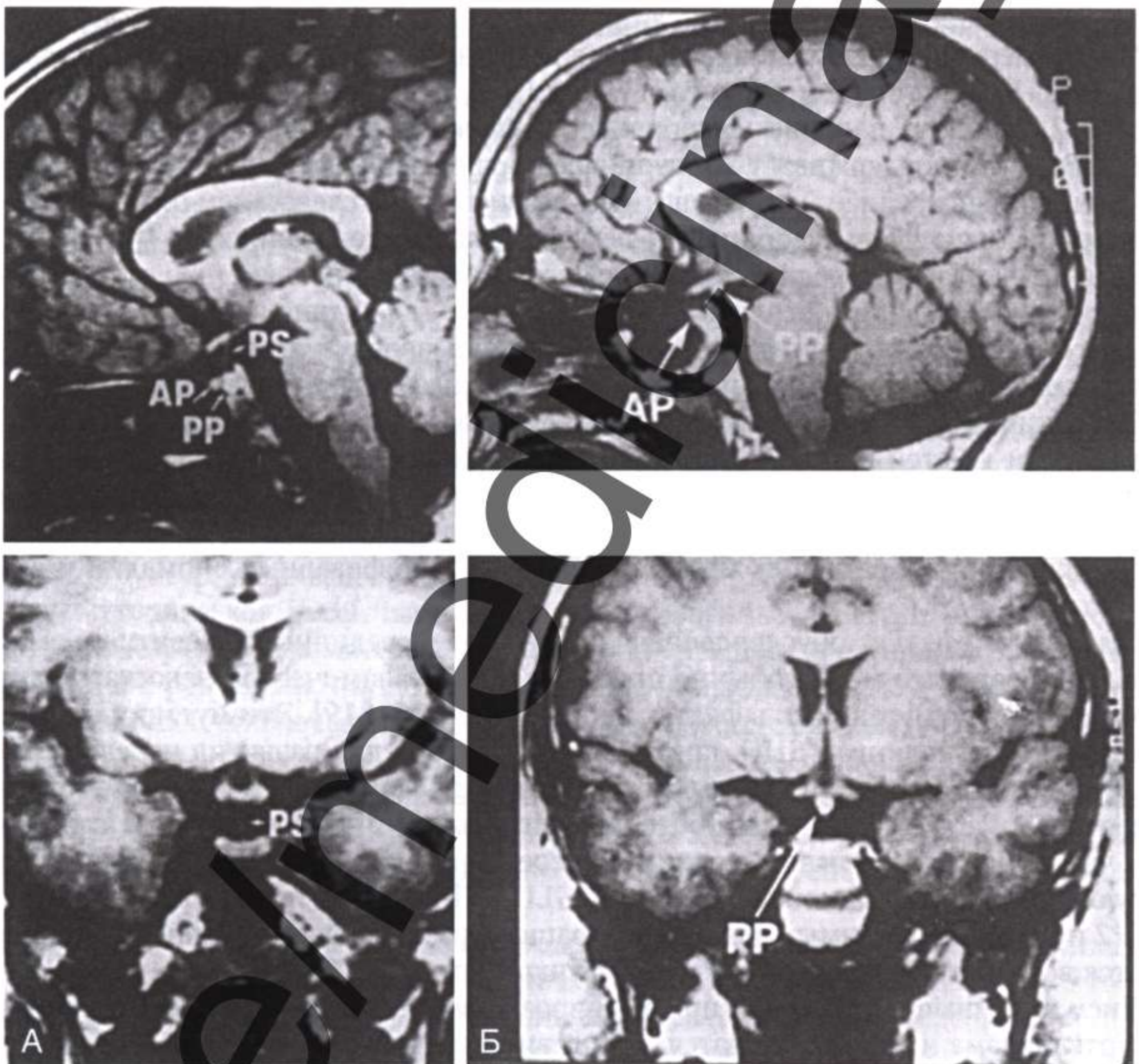


Рис. 2.33. Магнитно-резонансная томография дисгенезии воронки. А — Т1-взвешенные сагиттальные и фронтальные снимки гипоталамо-гипофизарной области у здоровой 8-летней девочки. Отмечены передняя (AP) и задняя (PP) доли гипофиза, стебель гипофиза (PS). Б — Т1-взвешенные сагиттальные и фронтальные снимки гипоталамо-гипофизарной области 17-летнего мальчика с изолированным дефицитом гормона роста. Передняя доля гипофиза (AP) гипоплазирована, задняя доля гипофиза (PP) эктопирована, а стебель гипофиза отсутствует. [Из Root A.W., Martinez C.R. Magnetic resonance imaging in patients with hypopituitarism // Trends Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 3. P. 283–287]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

нормального диапазона [114], и содержание ГР в гипофизе составляет от 15 до 20% нормы [112, 114], с аналогичным низким неонатальным содержанием ГР в плазме крови [305].

В отношении большинства пациентов предполагают, что так называемый гипопитуитаризм или ДГР — следствие аномального синтеза или секреции гипоталамических гипофизотропных факторов [306, 307]. В ряде сообщений идиопатический ДГР ассоциирован с находками на МРТ — эктопией нейрогипофиза, дисгенезией стебля и гипоплазией или аплазией передней доли гипофиза. В целом у пациентов с наиболее тяжелыми аномалиями гипоталамо-гипофизарной области, преимущественно с КДГГ, была самая маленькая передняя доля гипофиза [308]. Пациенты с более тяжелым дефицитом ГР имеют бóльшую частоту значимых морфологических аномалий [309].

Хотя повышенная частота ягодичного предлежания и родовой травмы с неонатальной асфиксией при врожденном идиопатическом гипопитуитаризме позволили некоторым исследователям предположить наличие этиологической роли этих событий [310], синдром дисгенезии стебля гипофиза с врожденным гипопитуитаризмом, вероятно, бывает результатом аномального развития, и перинатальные сложности, скорее, представляю собой следствие, нежели причину аномалий. Аналогичные находки при МРТ у пациентов с септооптической дисплазией [112, 311], в ассоциации с синдромом Арнольда–Киари типа I и сирингомиелией [112, 308], иногда при голопрозэнцефалии [112], а также наличие микропениса с врожденным гипопитуитаризмом [112, 312, 313] — все поддерживает концепцию, что врожденный гипопитуитаризм бывает генетической аномалией или нарушением развития, а не следствием родовой травмы. Позднее были получены непрямые доказательства в исследованиях [314] изолированной, полной аплазии передней доли гипофиза, свидетельствующие, что гипоталамический гипопитуитаризм и ягодичное предлежание — следствие врожденных дефектов среднего мозга, хотя перинатальные последствия родов в ягодичном предлежании могут усиливать ишемическое повреждение гипоталамо-гипофизарной области.

Находки при МРТ у рано выявленных пациентов с гипопитуитаризмом также обнаруживают и у детей при более поздней установке диагноза. У большинства из этих детей гипоталамическая дисфункция стала причиной сниженной секреции гормонов гипофиза. В старшей группе, как и у малышей, следует рассматривать возможность структурных, приобретенных гипоталамических, гипофизарных аномалий и аномалий ножки.

Голопрозэнцефалия, обусловленная аномальным срединным развитием эмбрионального переднего мозга, обычно приводит к гипоталамической недостаточности и ассоциирована с мутациями в факторах развития [315–319]. Эти мутации связаны со сниженным сигналингом SHH, критического фактора для развития переднего мозга [318]. Лиганды «ежа» (сигнальный путь Hedgehog) связываются с трансмембранным рецептором Patched (ключевым белком в сигнальном пути Hedgehog) и активируют его, что приводит к высвобождению корецептора, называемого Smoothened, активирующего транскрипционные факторы GLI. SHH и FGF8 играют роль в индукции BMP2 и LHX, необходимых для пролиферации в развивающемся гипофизе, и подвергаются воздействию мутаций с потерей функции гена *GL12* [317, 318].

Дисморфичные черты лица при голопрозэнцефалии варьируют от циклопии до гипертелоризма и сопровождаются отсутствием назальной перегородки, расщелинами верхнего нёба или губы, а иногда единственным центральным резцом. ДГР может сопровождаться дефицитом других гормонов гипофиза [320]. Частота ДГР увеличивается в случаях простых расщелин губы или нёба (или и того, и другого) [321], и дети с расщелиной нёба, которые имеют аномальный рост, нуждаются в дальнейшем обследовании.

Септооптическая дисплазия. При полной форме это редкое состояние сочетает гипоплазию либо отсутствие перекреста зрительных нервов или самих нервов (или и того,

https://t.me/medicina_free

и другого), агенезию или гипоплазию прозрачной перегородки или мозолистого тела (или и того, и другого) и гипоталамическую недостаточность [311, 322, 323]. Степень выраженности анатомических и функциональных нарушений может варьировать, но обычно одно соответствует другому [322, 323]. ДГР может быть изолированным или в комбинации с дефицитом ТТГ, АКТГ и гонадотропинов. Приблизительно от 50 до 70% детей с тяжелыми анатомическими дефектами имеют гипопитуитаризм или, по крайней мере, идентифицируемые аномалии оси ГР/ИФР [324], и такой диагноз следует рассматривать у любого ребенка с задержкой роста, ассоциированной с маятниковым или ротаторным нистагмом и уменьшенным диском зрительного нерва. У некоторых пациентов при проведении МРТ выявляют гипоплазию или нарушение целостности стебля гипофиза и эктопию задней доли гипофиза [112, 311, 322]. Обнаруживают все большее количество мутаций в транскрипционных факторах развития, в том числе HESX1, SOX2, SOX3 и OTX2, участвующих в патогенезе септооптической дисплазии. Различные факторы окружающей среды и генетика, вероятно, вносят вклад в особенности формирования фенотипа [325, 326]. Частота повышена у детей, рожденных от молодых мам, при перворождении, в районах с высоким уровнем безработицы и у малышей, подвергавшихся во внутриутробном периоде воздействию медикаментов, курения, алкоголя или сахарного диабета у матери [327].

HESX1. Мутации в *HESX1*, парноподобном гомеодомен-содержащем гене, рано экспрессирующемся в гипофизе и переднем мозге, ассоциированы с семейными формами септооптической дисплазии [325, 328–330]. *HESX1*, также называемый *RPX* (гомеобокс кармана Ратке), также является членом парноподобного класса гомеобокс-содержащих генов и крайне важен для формирования нормального переднего мозга и гипофиза [331]. Это один из самых ранних известных специфических маркеров предшественника гипофиза, он кодирует репрессор развития с локализацией в кармане Ратке [332]. TLE1 (ортолог у млекопитающих белка Groucho, типичного для *Drosophila*) и ядерный корепрессор NCOR1 связываются с HESX1 с целью репрессии [333, 334]. Чтобы произошла детерминация клеток, регулируемых PROP1, необходима отрицательная регуляция *HESX1* [335]. Гомеодомен-содержащие LIM-белки — LHX1 и LHX3 — необходимы для активации промотора HESX1 [336].

Мыши, нулевые по *Hesx1*, демонстрируют аномалии переднего мозга, глаз и других передних структур, таких как гипофиз [328]. Мышиные эмбрионы, гетерозиготные по нулевым мутациям как *Hesx1*, так и *Six3*, имеют умеренный фенотип. Это предполагает, что данные факторы развития контролируют переключение в пролиферации предшественника с репрессии, осуществляемой HESX1, на активацию PROP1 [337]. Эти дефекты сходны с человеческим фенотипом при септооптической дисплазии и КДГГ. Пациенты с септооптической дисплазией могут обладать широким спектром фенотипов, ассоциированных с врожденным гипопитуитаризмом. Выявлено несколько гомозиготных и гетерозиготных мутаций в гене *HESX1* (онлайн-база данных OMIM 601802) у пациентов с гипопитуитаризмом и различными фенотипами [328, 330, 332, 338–343].

Два сиблинга (рождены от близкородственного брака) с фенотипом тяжелой септооптической дисплазии, включающим гипоплазию передней доли и эктопию задней доли гипофиза, агенезию мозолистого тела, отсутствие прозрачной перегородки и гипоплазию оптического нерва, имели гомозиготную мутацию в очень консервативном аргининовом остатке гомеодомена (p.R160C), что привело к нарушению связывания ДНК мутантного белка. Другая гомозиготная мутация, замена треонин/изолейцин в остатке 26 (p.I26T), была выявлена у ребенка с дефицитом ГР, гонадотропинов и присоединившимся позже дефицитом АКТГ и ТТГ. У ребенка не было аномалий переднего мозга и оптических нервов, но при МРТ были обнаружены гипоплазия передней доли и неопущение задней доли гипофиза. Эта мутация лежит в очень консервативном «зубчатом» гомологичном домене, который необходим для

https://t.me/medicina_free

репрессии транскрипции. Обнаружено, что потеря репрессивной функции развивается вследствие нарушения взаимодействия с TLE1-корепрессором. Чтобы определить механизмы, вследствие которых эти мутации приводят к такому нарушению, были созданы мыши, гомозиготные по данной мутации [344]. Мыши, гомозиготные по мутации p.R160C, демонстрировали дефекты гипофиза и переднего мозга, аналогичные наблюдаемым у эмбрионов, нулевых по *Hesx1*, что показывает критическую роль взаимодействий HESX1 с ДНК при транскрипционной репрессии во время развития. Мыши, гомозиготные по аллелю p.I26T, демонстрировали дефекты гипофиза и аномалии глаза, что позволяет предположить наличие гипоморфного аллеля, показывая важность роли TLE-взаимодействия в развитии гипофиза и глаза.

Гетерозиготные мутации гена *HESX1* были идентифицированы у пациентов с гипопитуитаризмом и септооптической дисплазией и обычно ассоциированы с менее тяжелым фенотипом. Приблизительно 850 пациентов были обследованы на мутации *HESX1*, в том числе более 300 пациентов с септооптической дисплазией; 410 человек с изолированной гипофизарной дисфункцией, гипоплазией зрительных нервов или срединными неврологическими аномалиями и 126 пациентов с семейными случаями. Частота мутаций кодирующего региона *HESX1* в рамках этой популяции составила 1%, что свидетельствует о редкости мутаций *HESX1* как причины гипопитуитаризма и септооптической дисплазии [338].

OTX2. Мутации в других генах были ассоциированы с анатомическими аномалиями ЦНС и гипопитуитаризмом. *OTX2* — гомеобокс-содержащий ген, экспрессирующийся первым в нейроэктодермальных [345] клетках переднего мозга и среднего мозга, кодирует транскрипционный фактор, принадлежащий к семье ортодентовых генов. Этот фактор также играет роль в развитии глаза. Мышиные модели, имеющие мутантный ген *Otx2*, демонстрируют аномальное примитивное стрековое строение и отсутствие головы [345]. *OTX2* играет роль в регуляции ранней экспрессии HESX1 и экспрессируется в гипофизе, чтобы регулировать POU1F1 (PIT1). Датеки (Dateki) и соавт. [346] выявили мутацию со сдвигом рамки считывания *OTX2* у пациента с билатеральной анофтальмией и частичным ИДГР с минимальной трансактивационной активностью. Гетерозиготная мутация *OTX2* была описана у двух несвязанных друг с другом пациентов с гипопитуитаризмом. Хотя первые исследования показали нормальное связывание с сайтами HESX1, мутантный ген *OTX2* продемонстрировал сниженную активацию промотора *HESX1*, что предполагает доминантно-негативный эффект, приводящий к КДГГ [347]. Эта связь между транскрипционными факторами OTX2 и HESX1 подчеркивает сложность развития гипофиза и предполагает, что генетические причины могут быть многофакторными. Дальнейшие исследования выявили две мутации со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутацию у двух неродственных пациентов и гетерозиготную микроделецию у пятого пациента [346].

SOX3. Синдром X-связанного гипопитуитаризма и задержки психического развития с дупликацей Xq26–27, включающей *SOX3* (OMIM 313430), был описан в нескольких поколениях. У пораженных представителей мужского пола гипоплазированы передняя доля гипофиза и воронка, не опущена задняя доля гипофиза, есть аномалии мозолистого тела. ДГР может также быть ассоциирован с дефицитом АКТГ, ТТГ и гонадотропинов. Поскольку *Sox3* не экспрессируется в кармане Ратке у мышей, дефекты развития передней доли гипофиза, возможно, являются вторичными после нарушения развития воронки [325, 348–351]. Представительницы женского пола не имеют клинических изменений, и у пациентов с изменением пола, дисгенезией гонад и бесплодием не было обнаружено мутаций [352, 353].

SOX2. Гетерозиготные мутации гена *SOX2* у представителей мужского пола были ассоциированы с анофтальмией или микрофтальмией и гипоплазией передней доли гипофиза. Гормональные показатели при этом состоянии включают дефицит гонадотропинов. Некоторые пациенты также имеют аномалии половых органов [354].

https://t.me/medicina_free

Может присутствовать широкий спектр дополнительных нарушений, включая гипоплазию мозолистого тела, гипоталамическую гамартому, мальформации гипокампа, атрезию пищевода, нейросенсорную тугоухость и проблемы с обучением [355–358]. В дополнение к гетерозиготным мутациям *de novo* были выявлены несинонимические замены у людей, которые унаследовали вариантные формы от клинически здоровых родителей [354, 358]. Нестандартный случай пациента с ИГГ, но без гипоплазии передней доли гипофиза предполагает, что *SOX2* может быть независимо вовлечен в гипоталамическое нейрональное развитие. Обнаружено, что экспрессия *SOX2* совпадает с *LHX3* и *HESX1* в пределах кармана Ратке [344, 354, 359].

Приобретенные нарушения. *Воспаление мозга или гипоталамуса*. Бактериальные, вирусные и грибковые инфекции могут приводить к гипоталамо-гипофизарной недостаточности, а гипоталамус и/или гипофиз могут также быть поражены при саркоидозе [360].

Опухоли мозга или *гипоталамуса* — основная причина гипоталамической недостаточности [361], особенно срединные опухоли мозга, такие как герминомы, менингиомы, глиомы, эпендидиомы и глиомы зрительного нерва [362]. Хотя низкорослость и ДГР наиболее часто ассоциированы с супраселлярными нарушениями при нейрофиброматозе, они возможны и без подобного нарушения. Нельзя сразу определить, является ли нарушение роста следствием ранее возникших патологических изменений [361]. Метастазы экстракраниальных карцином у детей встречаются редко, но гипоталамическая недостаточность может быть следствием локального роста краниофарингеальной карциномы или болезни Ходжкина, локализованной в носоглотке. Лабораторная диагностика ДГР у детей с опухолями мозга может быть сложной, так как уровни ИФР-1 и ИФРСБ3 служат плохими предикторами, особенно у пациентов пубертатного возраста [363]. Краниофарингиомы и гистиоцитоз могут приводить к гипоталамической дисфункции (см. обсуждение далее).

Травма мозга или гипоталамуса. Травма головы в результате занятий боксом или различных повреждений может быть причиной ИДГР или множественного дефицита гормонов передней доли гипофиза. У ряда пациентов с ДГР есть указание на повышенную частоту родовой травмы, например при ягодичном предлежании, частом использовании щипцов, затяжных или быстрых родах. Хотя ДГР может быть следствием тяжелых родов и гипоксии в перинатальном периоде, он чаще ассоциирован с нарушениями развития (было освещено ранее) или травмами головы при дальнейшей жизни. В группе, состоящей из 22 подростков и взрослых с травмами головы, практически 40% имели какие-либо проявления гипопитуитаризма [364–366].

Психосоциальная задержка роста. Крайняя форма плохого роста и прибавки массы тела называется *психосоциальной задержкой роста*, или *эмоциональным депривационным нанизмом* [367–370]. В большинстве случаев это состояние обусловлено плохой домашней обстановкой и неадекватным воспитанием. После изъятия ребенка из такого дома происходит существенное улучшение роста и прибавки массы тела. Однако сообщают, что некоторые дети помимо типичного нарушения роста и отсутствия прибавки массы тела демонстрируют выраженные поведенческие изменения, например странные пищевые и питьевые привычки, такие как питье из унитаза, асоциальность и примитивность речи [367]. Гиперфагия и аномалии синтеза ГР могут быть ассоциированы [368]. Секреция ГР в ответ на фармакологические стимулы низкая, но возвращается к норме после изъятия ребенка из дома. Соответственно пищевые и поведенческие привычки возвращаются в норму, и наступает период ростового скачка. Тщательная оценка эндогенной секреции ГР показала исчезновение дефицита ГР через 3 нед, в том числе увеличение пульсовой амплитуды ГР и вариабельное учащение пульсовых волн [368]. Непостоянство нарушений секреции ГР и следующее за изменением обстоятельств улучшение роста в контексте ранее описанных клинических проявлений подтверждает диагноз «психосоциальная задержка роста» [368].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Нейроэндокринные механизмы, участвующие в психосоциальной задержке роста, все еще нуждаются в изучении. Секреция ГР аномальна, и уровни АКТГ и ТТГ могут также быть низкими, хотя у некоторых пациентов отмечают высокое содержание кортизола в плазме крови. Даже когда секреция ГР снижена, терапия ГР обычно не приносит преимуществ, пока не улучшится психологическая ситуация. Устранение факторов окружающей среды, способствующих задержке роста, — обязательное мероприятие, часто ассоциированное с последующим ростом. По нашему опыту, хотя психосоциальная дисфункция бывает распространенной причиной плохой прибавки массы тела в младенческом периоде, описание комплексного необычного поведения при психосоциальной задержке роста встречается редко.

Нарушение синтеза ГР у взрослых с различными психическими отклонениями, а также нарушение роста при функциональном ДГР с психосоциальной задержкой роста позволяют предположить, что дети с эмоциональными проблемами могут иметь нарушения секреции ГР и роста [369]. Конечно, депрессия, как у детей, так и у взрослых, может снижать синтез ГР [370], а у девочек тревожные расстройства бывают предиктором умеренно сниженного роста во взрослом возрасте [369].

ПЕРЕДНЯЯ ДОЛЯ ГИПОФИЗА

Как было освещено ранее, многие патологические процессы, повреждающие гипоталамическую регуляцию секреции ГР, также нарушают функции гипофиза. Другая группа аномалий специфически воздействует на развитие и функционирование соматотрофов.

Врожденные нарушения. У 3–30% пациентов с ДГР есть пораженный родитель, сиблинг или ребенок [371]. Врожденные дефекты генов ядерных транскрипционных факторов, нарушающих развитие гипофиза и гипоталамуса, рецептора РГГР или гена ГР, могут приводить к ДГР и дефициту ИФР.

КДГГ. Во время развития гипофиза ряд транскрипционных факторов экспрессируется в специфический временной период и в рамках специфического пространства. Результатом дифференцировки и пролиферации клеток становится зрелая передняя доля гипофиза с пятью различными клеточными линиями [326].

PITX2 (также известен как *RIEG*) — член семейства бикоидноподобных гомеобокс-содержащих транскрипционных факторов, которые тесно связаны с OTX-генами млекопитающих, экспрессирующимися в ростральном мозге в период развития; это необходимо на многих стадиях развития гипофиза [326]. Исследования показали, что активация сигнального пути WNT или конститутивная активация β-катенина может индуцировать экспрессию *PITX2*. В дальнейшем ингибиторы белка активированного STAT (PIAS) модулируют экспрессию *PITX2* [372]. *PITX2* экспрессируется в тиреотрофах, гонадотрофах, соматотрофах и лактотрофах, но не кортикотрофах [373].

PITX2 нужен для активации промоторов целевых генов питуитарных гормонов [374, 375]. Гомозиготная потеря *PITX2* приводит к ранней эмбриональной летальности с тяжелым нарушением развития гипофиза [376–379]. Считают, что это относится к контролю PITX2-регуляторных генов клеточного цикла [380, 381]. Более того, отсутствие *PITX2* также приводит к избыточной клеточной гибели в период раннего развития гипофиза, что предполагает его роль в выживании клеток [382]. Мышиная линия, экспрессирующая гипоморфный аллель *Pitx2*, предоставила доказательства того, что степень гипоплазии гипофиза и дифференцировки клеток пропорциональна снижению дозы *Pitx* [379, 383]. В этой модели была первично поражена линия гонадотрофов, и количество дифференцированных соматотрофов и тиреотрофов было снижено, но популяция кортикотрофов оставалась нетронутой [383].

В модели повышенной экспрессии *Pitx2* популяция гонадотрофов была увеличена, вероятно, вследствие влияния *Pitx2* на экспрессию гонадотроф-специфичных транскрипционных факторов GATA2, EGR1 и NR5A1 (SF1) [382]. Мутации *PITX2* были

https://t.me/medicina_free

описаны у пациентов с синдромом Ригера, аутосомно-доминантным состоянием с вариабельными симптомами при манифестации, включая аномалии передней камеры глаза, гипоплазию зубов, выбухающий пупок, задержку психического развития и аномалии гипофиза. *PITX2* в дальнейшем был ассоциирован с ролью в сигналинге право-лево, одонтогенезе, развитии сердца и фибрилляцией предсердий [384–386]. Описаны мутации *PITX2*, локализованные в пределах гомеодомена, ответственного за связывание с ДНК, и для некоторых из них характерна потеря способности связывать ДНК [387]. Гетерозиготная мутация, меняющая лизин в положении 50 на глутаминовую кислоту в гомеодомене, оказывает отрицательный доминантный эффект, что ведет к формированию ярких фенотипических изменений [388].

SOX2. Гетерозиготные мутации *SOX2* (детерминирующий пол регион на Y-хромосоме, бокс 2) были ассоциированы с аномалиями развития глаза (такими, как анофтальмия, микрофтальмия и колобома) и гипопитуитаризмом, характеризующимся гипоплазией гипофиза, ассоциированной с дефицитом ГР и гонадотропинов. Выявлено множество нонсенс-мутаций, мутаций со сдвигом рамки считывания и миссенс-мутаций, наряду с хромосомными делециями *SOX2*, приводящими к экспрессии белков SOX2 с нарушенной функцией [326].

LHX3 — член LIM-семейства гомеодомен-содержащих транскрипционных факторов, которые имеют два LIM-домена на амино-конце (N-конце) и центрально расположенный гомеодомен, используемый для взаимодействия со специфическими элементами ДНК на генах-мишенях. В процессе развития экспрессия *LHX3*, персистирующего во взрослом гипофизе, отмечена в передней и средней долях гипофиза, спинном мозге и мозговом веществе [389]. Мышиные модели с целевым разрушением *Lhx3*, репортерные трансгенные мыши и мутанты LHX3390 демонстрируют истощение тиреотрофов, гонадотрофов и соматотрофов, что предполагает важность *Lhx3* для спецификации и пролиферации клеток [391]. У человека выявлено три изоформы LHX3: LHX3a, LHX3b и M2-LHX3 [392]. Из них LHX3a демонстрирует наибольшую способность активировать промотор генов гипофиза. LHX3 взаимодействует с компонентами ингибитора гистон-ацетилтрансферазы, чтобы модулировать структуру хроматина [393]. Пациенты с мутациями *LHX3* имели дефицит ГР, ПРЛ, ТТГ и гонадотропинов, наряду с аномальной морфологией гипофиза и ригидностью шейного отдела позвоночника, ограничивающей поворот головы [394–396]. Мутации *LHX3* — редкая причина гипопитуитаризма, и в одном из исследований сообщали, что частота гомозиготных мутаций *LHX3* у пациентов с изучаемым КДГГ была 2,2% [397]. Было выявлено и охарактеризовано еще несколько других мутаций гена *LHX3* у пациентов с КДГГ, демонстрирующих аутосомно-рецессивное наследование [398–400].

LHX4 — еще один гомеобокс-содержащий LIM-белок, гомологичный LHX3, и он также экспрессируется в развивающемся мозге, включая кору, гипофиз и спинной мозг [401]. Несмотря на сходство в структуре белков, роль LHX4 в развитии отличается от LHX3, что было продемонстрировано нацеленным удалением одного гена или комбинации у мышей. Мышиные модели с целевой делецией *Lhx4* формируют карман Ратке, который останавливается в развитии и приводит к формированию гипоплазированного гипофиза. По сравнению с мышами, нокаутированными по гену *Lhx3*, мыши $Lhx4^{-/-}$ имеют все пять дифференцированных клеточных линий [402, 403]. Экспрессия *Lhx3* нарушена при мутациях *Lhx4*. Это предполагает, что *Lhx4* необходим для выживания клеток, экспансии кармана и дифференцировки специфических гипофизарных клеточных линий.

В нескольких сообщениях описаны пациенты с КДГГ и доказанной гипоплазией гипофиза с мутациями *LHX4* [389, 404, 405]. Показано, что эти гетерозиготные мутации приводят к синтезу белков, не способных связывать ДНК и активировать экспрессию генов гипофиза [406]. Дальнейшие исследования показали функциональную связь между POU1F1 и LHX4 в регуляции экспрессии POU1F1 в специфических типах

https://t.me/medicina_free

клеток гипофиза [407]. Также в нескольких исследованиях выдвинуто предположение, что LHX4 и PROP1 обладают дублирующей функцией в развитии гипофиза [402]. Таким образом, кроме дефицита гормонов гипофиза, мутации гена *LHX4* связаны со структурной патологией. Есть сообщения о пациентах с мутациями *LHX4* и аномалиями, выявленными при МРТ, в том числе гипоплазией передней доли гипофиза, эктопией задней доли, слабо развитым турецким седлом и мальформациями Киари [408].

SIX6 — член семейства гомеобокс-содержащих генов SIX, которые экспрессируются в сетчатке, зрительном нерве, гипоталамусе и гипофизе [409]. Исследования экспрессии на мышиных моделях семьи транскрипционных факторов TCF/LEF во время развития гипофиза продемонстрировали, что *Six6* играет роль в пролиферации клеток в период раннего формирования кармана Ратке [410]. Также было показано, что *SIX6* взаимодействует с семейством репрессоров транскрипции Groucho [411, 412]. Мыши с отсутствием *SIX6* бесплодны [413]. *SIX6* был картирован на хромосоме 14q22–23, и пациенты с делециями этого хромосомного региона имеют двустороннюю анофтальмию и аномалии гипофиза [414, 415]. Показано, что пациенты с анофтальмией/микрофтальмией имеют несколько частых полиморфизмов *Six6* и одну потенциально патогенную миссенс-мутацию [409]. Одно сообщение о клиническом случае содержало гаплонедостаточность *SIX6* как причину нарушения развития глаз и гипофиза. Несмотря на его важность для раннего развития, необходимы дальнейшие исследования для уточнения, присутствуют ли мутации *SIX6* у пациентов с гипопитуитаризмом.

ISL1 — член семейства гомеодомен-содержащих транскрипционных факторов LIM, характеризующихся двумя тесно связанными, богатыми цистеином/гистидином LIM-доменами, участвующими в протеин-протеиновых взаимодействиях. Показано, что ISL1 служит регулятором транскрипции LHX3 [416]. Его экспрессия ограничена клетками, которые в будущем экспрессируют в гипофизе ген α-субъединицы гликопротеинового гормона (αGSU) [417, 418]. Гомозиготная потеря *Isl1* у мышей приводит к остановке развития без формирования кармана [419]. К настоящему моменту у человека мутаций *ISL1* не выявлено.

PROP1. Мутации *PROP1*, парноподобного гомеодомен-содержащего транскрипционного фактора с экспрессией, ограниченной передней долей гипофиза в период развития, тоже приводят к КДГГ [420]. Мутации в этом гене отвечают за формирование гипофизарной карликовости у мышей, известной как мыши Эймс (Ames) [421]. У мышей-носителей мутации *Prop1* выявляют увеличенный гипофиз, хотя механизм этого увеличения неясен [421–424]. И наконец, снижение пролиферации и апоптоза приводит к гипоплазии гипофиза, аналогичной наблюдаемой у человека [402, 422–426]. Переключение с подавления целевых генов, осуществляемого HESX1, на активацию PROP1 важно для развития POU1F1 (ГР, ПРЛ и ТТГ) и линий гонадотрофов [334, 424, 427]. Показано, что PROP1 и β-катенин формируют комплекс, который репрессирует *Hesx1* при активации экспрессии *Pou1f1* [428]. PROP1 связывается палиндромной последовательностью TAAT в качестве димера, чтобы активировать экспрессию гена-мишени [429, 430]. Дефицит гонадотропинов у мышей с гипофизарной карликовостью Эймс остается необъясненным, хотя терапия левотироксином натрия (L-Тироксином®) или ГР (или двумя препаратами) восстанавливала фертильность у некоторых мышей мужского пола и половое созревание, но не фертильность, у мышей женского пола [431, 432].

Мутации в гене *PROP1* у человека приводят к развитию дефицита ГР, ПРЛ и ТТГ, хотя сообщают о нарушениях во всех клеточных линиях, в том числе гонадотрофов и кортикотрофов [433–435]. Охарактеризовать мутации *PROP1* сложно, так как фенотипы вариабельны, и при сходной генетической основе со временем могут развиваться различные варианты гормональной недостаточности [433, 436, 437]. Аномалии секреции гонадотропинов особенно неоднородны, приблизительно 30% пациентов имеют спонтанное половое созревание, в том числе менархе, до того как у них раз-

https://t.me/medicina_free

вивается гипогонадотропный гипогонадизм [433, 438]. Абсолютно нормальный рост без ГР также был отмечен у ребенка с дефицитом PROP1 [439, 440]. Дефицит АКТГ может развиться в четвертой или пятой декаде жизни [441]. Описана поразительная вариабельность в размере гипофиза, с очень большой железой, возможно, происходящей из средней доли [442], дающей гиперинтенсивные T1-взвешенные сигналы, фиксируемые при МРТ [434, 443, 444]. Такие железы могут подвергаться инволюции, оставляя большое пустое турецкое седло у пациентов с полным пангипопитуитаризмом, включающим дефицит АКТГ [445–447].

Выявлены многие аномалии *PROP1* (хромосома 5q35, OMIM 601538), включая миссенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и сплайсинг-мутации. О повторе GA в экзоне 2 (295-CGA-GAG-AGT-303) сообщали как о «горячей точке» *PROP1*. Любая делеция комбинации GA или AG в этом регионе с повторами приводит к сдвигу рамки считывания в кодирующей последовательности и преждевременной терминации в кодоне 109 [438, 448]. Аналогичные аномалии бывают результатом гомозиготного поражения в других сайтах экзона 2 и при поражении кодонов 73, 88 и 149 [438, 448].

Компаундная гетерозиготность по двум мутациям выявлена у 36% детей из четырех семей, две различные обычные делеции вели к образованию стоп-кодона в позиции 109 [449]. Было предсказано, что эти мутации ведут к потере функции ДНК-связывающего и трансактивационного C-терминального доменов *PROP1*. Показано, что некоторые миссенс-мутации сохраняют частичную активность [434, 435, 450]. Выявлено, что две мутации в трансактивационном домене, который не связывает ДНК (W194 X Prop1, S156 insTProp1), по-разному воздействовали на связывание ДНК и трансактивацию [451].

Сильная корреляция между фенотипом и генотипом отсутствует [438]. При скрининге 73 субъектов (36 семей) с диагностированным КДГГ Деладоей (Deladoey) и соавт. выявили 35 пациентов с дефектами гена *PROP1*, в том числе с тремя различными миссенс-мутациями, двумя мутациями со сдвигом рамки считывания и одной мутацией сайта сплайсинга. У 12 из 36 несвязанных семей дефекты были локализованы в регионе от nt296 до nt302, предполагая наличие возможной «горячей точки» для мутаций гена *PROP1* при КДГГ [438]. Хотя мутации *PROP1* в спорадических случаях редки, их распространенность в семейных случаях КДГГ составляет 29,5%, согласно сообщению Туртона (Turton) и соавт. [353, 452]. Нистрем (Nyström) и соавт. сообщили о компаундной гетерозиготной мутации в гене *PROP1* у близнецов с гипопитуитаризмом и поздним дефицитом АКТГ [453].

POU1F1. Ген *POU1F1* (хромосома 3p11, OMIM 173110) кодирует PIT1, член большой семьи транскрипционных факторов, относящихся к POU-доменным белкам, который отвечает за специфичную для гипофиза транскрипцию генов ГР, ПРЛ, ТТГ и рецептора РГГР [58, 454–456]. PIT1 — 290-аминокислотный белок, содержащий 2 домена, POU-специфичный и POU-гомеодомен; оба необходимы для связывания и активации ДНК генов ГР и ПРЛ и регуляции генов ПРЛ, ТТГ-β и POU1F1 [457]. Его экспрессия ограничена передней долей гипофиза, где он контролирует дифференцировку, пролиферацию и выживаемость соматотрофов, лактотрофов и тиреотрофов [371, 456–458]. PIT1 регулирует гены-мишени, благодаря связыванию с элементами ответа и рекрутированию коактиваторных белков, таких как CBP (белок, связывающийся с CREB) [459]. Анализ экспрессии генов микрометодом в комбинации с иммунопреципитацией хроматина использовали для определения мишеней в POU1F1 [273].

Есть сообщение о первых двух мышиных моделях с дефицитом ГР, ПРЛ и ТТГ, ассоциированным с мутациями и перестановками гена *Pit1*. Это были мыши-карлики Снелла (Snell) (dw/dwS) и Джексона (Jackson) (dw/dwJ) [460, 461]. Много разных мутаций гена *POU1F1* обнаружено при международных исследованиях семей с ДГР,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

дефицитом ПРЛ и различными дефектами экспрессии ТТГ [462–465]. Эти мутации передаются аутосомно-рецессивно или аутосмно-доминантно и приводят к развитию дефицита различных пептидных гормонов с гипоплазией передней доли гипофиза или без нее [462–468].

Наиболее частая мутация — замена R271W, которая воздействует на гомеодомен POU, кодирующий мутантный белок, который нормально связывается с ДНК и действует как доминантный ингибитор транскрипции [468–471]. Показана вертикальная передача мутации R271W, что подчеркивает важность диагностического и терапевтического ведения пациенток во время беременности [472]. Доказательные данные, полученные от пациента с мутацией R271W, предполагают, что PIT1 может оказывать влияние на выживаемость клеток [471]. Мутация действительно использовалась, чтобы в опухолевых моделируемых системах нацелить пролиферацию клеток. Пациент с диагностированным ДГР, одновременно с нарушением регуляции ПРЛ и ТТГ, согласно сообщениям, имел мутацию с заменой лизина на глутамин в кодоне 216 (K216E) [457]. Этот мутантный PIT1 связывается с ДНК и не подавляет базальную активацию генов ГР и ПРЛ, однако мутантный аллель не в состоянии поддержать индукцию ретиноевой кислотой экспрессии гена *POU1F1*. В другом сообщении было выдвинуто предположение, что вовлечение CBP (p300) и димеризация PIT1 необходимы для активации гена-мишени, и нарушение этого процесса может отвечать за патогенез КДГГ [473]. Все мутации, о которых сообщают, вовлекают сайты, влияющие на связывание ДНК *POU1F1*, димеризацию и трансактивацию гена-мишени.

Среди пациентов с очевидно аналогичными генотипами распространена фенотипическая вариабельность. Оказалось, что дефицит АКТГ и гонадотропинов развивается не с той же частотой, с которой встречаются дефекты *PROP1* [452], но сообщают, что у пациентов с мутациями POU1F1 отсутствует или задержано адренархе [474]. Выявлено, что циркулирующие антитела к Pit1 ответственны за развитие гипопитуитаризма, аналогичного тому, что развивается вследствие мутаций [475].

ИДГР. Частоту ИДГР оценивают как 1 на 3480–10 000 живых новорожденных [78, 476–478]. У большинства детей с ИДГР причину не находят, и эту группу часто относят к идиопатическому ДГР. Однако растет уверенность, что в основе некоторых случаев ДГР лежат генетические дефекты. У пациентов с ДГР может развиться дефицит других гормонов передней доли гипофиза [479]. Сообщают о четырех формах ИДГР (см. табл. 2.2) [480]. Система классификации основана на клинических характеристиках, типе наследования и секреции ГР, но необязательно на причине заболеваний. Алатзолу (Alatzoglou) и соавт. недавно был написан обзор, посвященный ИДГР [481].

Ген, кодирующий ГР (*GH1*), локализован на хромосоме 17q23 в кластере, включающем два гена для плацентарного лактогена человека, псевдоген для плацентарного лактогена человека и ген *GH2*, кодирующий плацентарный ГР. *GH1* и *GH2* различаются по паттерну сплайсинга мРНК: *GH1* генерирует 20- и 22-кДа белки (с приблизительно одинаковой биологической активностью), а *GH2* дает белок, который отличается от *GH1* на 13 аминокислотных остатков.

ИДГР типа I. ИДГР типа IA — результат в первую очередь больших делеций, иногда микроделеций и единичных замен пар оснований гена *GH1*, что делает невозможным синтез и секрецию гормона [481, 482]. ИДГР IA наследуется аутосомно-рецессивно, и пораженные представители имеют выраженный врожденный ДГР. Поскольку ГР не синтезируется даже во внутриутробный период, пациенты иммунологически нетолерантны к ГР и обычно вырабатывают антитела к ГР при лечении ГР как питуитарного, так и рекомбинантного происхождения. Когда антитела не дают пациенту отвечать на терапию ГР, ИДГР IA можно рассматривать как форму нечувствительности к ГР, и такие пациенты становятся кандидатами для терапии ИФР-1.

Менее тяжелая форма аутосомно-рецессивного ДГР, называемая ИДГР типа IB, может также быть результатом мутаций или перестановок гена *GH1*, приводящих к

https://t.me/medicina_free

образованию аберрантной молекулы ГР, которая сохраняет некоторую функцию или, по крайней мере, создает иммунологическую толерантность. Фенотипическая вариабельность более выражена, чем при ИДГР IA [480, 481]. Такие пациенты обычно отвечают на терапию экзогенным ГР без синтеза антител. Очень низкая частота (1,7%) мутаций гена *GH1* при семейном ИДГР типа IB предполагает важность изучения промоторного региона гена *GH1* у пациентов с необъяснимым ДГР [483]. В группе из 65 детей с ИДГР IB ген рецептора РГГР (*GHRHR*) был нормальным в доменах, кодирующих внеклеточный регион [484], но мутации в трансмембранном и внутриклеточном доменах гена были обнаружены у 10% семей с ИДГР IB [485].

ИДГР типа II наследуется аутосомно-доминантно. Наиболее распространенной причиной бывают мутации, инактивирующие 5'-сайт донора сплайсинга интрона 3 гена *GH1*, приводя к пропусканию экзона 3 и производству молекулы, которая не может нормально складываться. Вероятно, 17,5-кДа мутантная изоформа ГР функционирует в доминантно-негативной манере, подавляя внутриклеточное накопление и секрецию ГР дикого типа [486–488]. У пациентов с миссенс-мутациями экзона 4 или 5 клинические проявления крайне вариабельны, с некоторыми доказательствами обратимости нарушений внутриклеточного накопления и секреции ГР под воздействием терапии ГР [489]. Муллис (Mullis) и соавт. [490] изучали 57 субъектов из 19 семей и обнаружили, что пациенты с ИДГР типа II имеют не только вариабельный фенотип по срокам манифестации, тяжести и прогрессированию ДГР, но также могут демонстрировать более позднее присоединение дефицита АКТГ или ТТГ и гипоплазию гипофиза. Экстенсивный анализ мутаций гена *GH1* у низкорослых детей с ДГР и без него подтвердил большое количество гетерозигоных мутаций [490]. Недавние исследования, характеризующие механизм секреторных дефектов ГР и повышенной экспрессии 17,5-кДа изоформы, могут привести к новым видам молекулярной терапии [491].

Мутации гена *GHRHR* также классифицируют как ИДГР типа IB. Рецептор РГГР является G-белком, состоящим из семи трансмембранных доменов, и обнаруживается преимущественно в гипофизе. Мутация гена *Ghrhr* в его лиганд-связывающем домене была выявлена у *маленькой* мыши (*lit/lit*) [486], она приводит к развитию карликовости и уменьшению количества соматотрофов [456, 492, 493]. В этой модели соматотрофы плода имеют нормальную массу, а гипоплазия (но не отсутствие) соматотрофов возникает только постнатально [456, 458, 492, 493]. Подобные данные предполагают, что РГГР не является обязательным фактором для дифференцировки соматотрофов плода и что персистируют РГГР-независимые клетки, или мутация не приводит к полной потере функции РГГР. Человеческий ген *GHRHR* имеет длину 15 кб с 13 экзонами. Белок рецептора РГГР кодируется 1,3-кб ДНК [72, 494–496].

Уайнрайх (Wajnrajch) и соавт. сообщили о первых случаях выявления у человека мутаций в гене *GHRHR* у двух кузенов в индийской мусульманской семье от близкородственного брака с дефицитом ИФР и выраженной задержкой роста [497]. Дефект гена — нонсенс-мутация, дающая стоп-кодон в позиции 72 (E72X), приводила к значительному укорочению белка рецептора РГГР с отсутствием простирающихся по мембране регионов и сайтов, связывающих G-белок. У пораженных детей был неопределяемый выброс ГР при проведении стандартных провокационных тестов и после экзогенного введения РГГР, но они отвечали на терапию ГР. Та же мутация была выявлена в тамильской неблизкородственной родословной в Шри-Ланке [498], в близкородственной родословной в Пакистане («карликовость Синда») [499, 500] и у 17 пациентов из одной мусульманской и четырех индуистских семей в западной Индии [501]. Самая крупная родословная, в которой была выявлена мутация гена *GHRHR*, была описана в бразильской семье с гомозиготной мутацией донора сайта сплайсинга (G на A в положении +1) экзона 1 [78]. Эта мутация разрушает высококонсервативную последовательность GT 50-донорного сайта сплайсинга, создавая укороченный рецептор РГГР [502, 503].

https://t.me/medicina_free

Миссенс-мутации *GHRHR* в экзоне 11 (R357C) были описаны в двух близкородственных израильских арабских семьях [504]. Пациенты во всех группах имели раннюю задержку роста с ростом от −4,5 до −8,6 SD, высокий голос и повышенное отложение жира в абдоминальной области [499, 503]. Как и ожидалось, все пациенты продемонстрировали значительно сниженные или неопределяемые сывороточные концентрации ГР в ответ на провокационные стимуляционные тесты, наряду с низкими сывороточными концентрациями ИФР-1, ИФРСБ3 и КЛС [503]. У взрослых клиническая манифестация связана с профилем сердечно-сосудистого риска, который включает повышенное содержание холестерина липопротеинов низкой плотности и общего холестерина, повышенное количество С-реактивного белка, высокое артериальное давление и абдоминальное ожирение. Однако трудное для понимания исследование не обнаружило доказательств раннего атеросклероза или ранней миокардиальной ишемии у этих пациентов с мутациями гена *GHRHR* [505]. Пациенты хорошо отвечали на введение экзогенного ГР, без образования антител. Гетерозиготы могут иметь минимальный дефицит роста и демонстрировать умеренный биохимический дефицит гормонов оси ГР/ИФР. Географическое разделение и этнические различия между этими группами пациентов, несмотря на тщательный поиск, не выявило недавних (>200 лет) контактов между семьями Индийского субконтинента. В настоящее время вероятным объяснением для всех четырех семей служит эффект основателя или однократная мутация в каждой из групп, с последующим распространением внутри географически изолированного генетического пула [78]. При анализе 30 семей с ИДГР типа IB Сальватори (Salvatori) и соавт. [485] обнаружили новые миссенс-мутации в трансмембранных и внутриклеточных доменах гена *GHRHR* в трех семьях (10%) с двумя пораженными представителями в каждой из них. Эксперименты с трансфекцией показали нормальную клеточную экспрессию этих мутантных рецепторов. Мутации РГГР были недавно обобщены в обзоре Кораццини (Corazzini) и Сальватори (Salvatori) [506].

ИДГР типа III, передаваемый как Х-сцепленный признак с ассоциированной гипогаммаглобулинемией [507], еще не был связан с мутациями гена *GH1*. В большой австралийской родословной выявлен ДГР с различными сочетаниями дефицитов других гормонов гипофиза, что могло быть обусловлено дупликацией региона Xq25–Xq28 [508].

Биологически неактивный ГР. В сыворотке крови ГР существует в различных молекулярных формах, отражая соответствующие последовательности альтернативного посттранскрипционного или посттрансляционного процессинга мРНК белка. У некоторых из этих форм предполагают дефекты в аминокислотной последовательности, необходимой для связывания ГР с рецептором, и различные молекулярные формы ГР могут иметь различные возможности для стимуляции скелетного роста, хотя это необходимо точно подтверждать. Выдвинуто предположение о наличии низкого роста с нормальной иммунореактивностью ГР, но сниженным биологическим потенциалом [509, 510], однако молекулярные аномалии были охарактеризованы у относительно небольшого количества пациентов, и во многих случаях подозрения на биологически неактивный ГР не были однозначно подтверждены [511, 512].

У одного ребенка с экстремально низким ростом (−6,1 SDS) мутантный ГР, обусловленный единичной гетерозиготной миссенс-мутацией (цистеин на аргинин, кодон 77 гена *GH1*), связывался с большей аффинностью, чем в норме, с БСГР и рецептором ГР, подавляя действие нормального ГР. Рост ребенка значительно ускорился (6 против 3,9 см в год) за время введения экзогенного ГР в умеренной дозе. У отца была обнаружена та же генетическая аномалия, но он не экспрессировал мутантный гормон. У второго пациента [512] с выраженной низкорослостью (−3,6 SDS) гетерозиготная замена аланина на глицин в экзоне 4 ГР привела к замене глицина на аргинин. Эта мутация была обнаружена в сайте 2 молекулы ГР, связывающейся с рецептором, и

https://t.me/medicina_free

действительно вела к нарушению соответствующего поворота молекулы димеризованного рецептора и последующему снижению фосфорилирования тирозина и ГР-регулируемому каскаду внутриклеточных событий. Биологическая активность, подтвержденная в В-клеточной лимфомной мышиной линии, составляла около 33% иммунореактивности [513]. Введение экзогенного ГР стойко увеличивало скорость роста (от 4,5 до 11,0 см в год).

Замена Ile179Met, обнаруженная у низкорослого ребенка, характеризовалась нормальной активацией STAT5, но 50% снижением активации ERK [141]. Эта новая находка демонстрирует сложность функциональных взаимодействий ГР с рецептором, но, поскольку STAT5B является основным (если не единственным) ГР-зависимым медиатором транскрипции гена *IGF1*, роль этой мутации неясна. Шесть гетерозиготных вариантов ГР с доказанным нарушением активации JAK/STAT были обнаружены при скрининге низкорослых детей, что предполагает необходимость дальнейших исследований для уточнения механизмов взаимодействия ГР с рецептором [514]. Поскольку эти варианты типичны для гетерозигот, корреляции генотип–фенотип неясны. В одном из более убедительных случаев с биологически неактивным ГР, о которых сообщили к настоящему моменту Бессон (Besson) и соавт. [515], обнаружили гомозиготную миссенс-мутацию (G705C) у низкорослого ребенка (–3,6 SDS), которая привела к отсутствию двух дисульфидных мостиков. Были значительно снижены связывание рецептора ГР и активность сигналинга JAK2/STAT5.

Некоторые пациенты демонстрируют снижение биологической активности (при оценке чувствительными методами *in vitro*), но не иммунореактивность. Отсутствие мутаций предполагает, что причиной могут быть аномальные посттрансляционные изменения ГР или другие периферические механизмы [516, 517].

Приобретенные нарушения. *Краниофарингиомы и другие опухоли*. Многие опухоли, нарушающие функции гипоталамуса, также расстраивают секрецию ГР гипофизом. Кроме этого, *краниофарингиомы* бывают основной причиной гипофизарной недостаточности. Эти опухоли происходят из остатков кармана Ратке, дивертикула крыши эмбриональной оральной ямки, которая обычно дает начало передней доле гипофиза. Диагностика и лечение краниофарингиом были недавно рассмотрены в обзоре. Эта опухоль представляет собой врожденную мальформацию, присутствующую с рождения и постепенно растущую в течение следующих лет. Опухоль происходит из остатков плоских клеток при соединении аденогипофиза с нейрогипофизом и по мере увеличения формирует пузырь-кисту. Киста содержит дегенеративные клетки и может подвергаться кальцификации, но не малигнизации. Жидкостное содержимое кист варьирует от консистенции машинного масла до переливающейся густой холестериновой жидкости, а кальцификаты могут быть микроскопическими или большими. Около 75% краниофарингиом локализуется в супраселлярной области, остальные похожи на аденомы гипофиза. Мутации β-катенина были обнаружены у пациентов с адамантиноматозными краниофарингиомами [518].

Краниофарингиома может манифестировать в любом возрасте — от младенческого до взрослого, но обычно проявляется в середине детства. Наиболее частые проявления бывают результатом повышенного интракраниального давления и включают головную боль, тошноту и глазодвигательные аномалии. Дефекты полей зрения развиваются в результате компрессии оптической хиазмы, возможны отек зрительного нерва или атрофия. Сообщают о визуальных и обонятельных галлюцинациях, а также о судорогах и деменции. Большинство детей с краниофарингиомами имеют доказанную задержку роста на момент манифестации, и при ретроспективном анализе часто обнаруживается, что у них с младенчества была задержка роста [519]. ГР и гонадотропины — наиболее часто «выпадающие» питуитарные гормоны у детей и взрослых, но также может развиться дефицит ТТГ и АКТГ, а несахарный диабет присутствует у 25–50% пациентов [519]. Приблизительно 50–80% пациен-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

тов имеют аномалии, по крайней мере, одного питуитарного гормона на момент диагностики.

При МРТ возможно выявление кистозных и плотных компонентов, и можно провести анатомическую связь, чтобы помочь в планировании рационального оперативного подхода. Оперативное вмешательство с краниотомией или транссфеноидальной резекцией способно обеспечить частичное или почти полное удаление образования. Обычно используют послеоперационное облучение, особенно при неполной резекции опухоли. У некоторых пациентов, в частности тех, кто в дальнейшем имеет ожирение, возможен синдром нормального линейного роста без ГР. Метаболический синдром с доказанной инсулинорезистентностью и повышенным индексом массы тела (ИМТ) бывает распространенным состоянием и предиктором отсроченной морбидности [519–521]. Отдаленные последствия краниофарингиом в детстве и подростковом возрасте значительны, со многими аспектами, влияющими на качество жизни, усугубляющими тяжесть гипопитуитаризма. Пациентам с гипоталамическим ожирением в анамнезе, перенесшим операцию на головном мозге по поводу краниофарингиомы, повезло, если у них произошло стойкое снижение массы тела.

Аденомы гипофиза редко встречаются в детском и подростковом возрасте, составляя менее 5% пациентов, проходящих хирургическое лечение в больших центрах. Почти 2/3 опухолей иммунохимически окрашиваются как ПРЛ, небольшое количество — как ГР. ГР-секретирующие гипофизарные аденомы чрезвычайно редки в юности. Существуют различные данные относительно инвазивной природы питуитарных аденом, но превалирует мнение, что они менее агрессивны у детей по сравнению со взрослыми. У 56 пациентов в Клинике Мэйо с не-АКТГ-секретирующими аденомами, удаленными транссфеноидально, макроаденомы встречались приблизительно на 1/3 чаще микроаденом, с преобладанием девочек над мальчиками в соотношении 3,3 : 1. Пациенты с макроаденомой имели приблизительно 50% частоту гипопитуитаризма по сравнению с нулевой частотой у пациентов с микроаденомами, показатели долгосрочного излечения находились между 55 и 65% для обоих размеров опухолей. Семейная изолированная аденома гипофиза составляет около 2% аденом гипофиза и ассоциирована с мутациями гена белка, инактивирующего ариловый углеводородный рецептор. У некоторых пациентов с соматотропиномами клиническим проявлением бывает гигантизм [522].

Гистиоцитоз X. Лангергансоклеточный гистиоцитоз — тяжелое нарушение, поражающее пациентов любого возраста, с пиковой частотой в возрасте 1–4 лет. Характеризуется локализованной или генерализованной пролиферацией мононуклеарных макрофагов (гистиоцитов). Эндокринологи в большей степени знакомы с термином «гистиоцитоз X», включающим три родственных состояния: солитарную костную болезнь (эозинофильную гранулему), болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена (хроническое заболевание с несахарным диабетом, экзофтальмом и множественным поражением свода черепа) и диссеминированный гистиоцитоз X (болезнь Леттерера–Сиве с широко распространенным вовлечением висцеральных органов). Эти синдромы характеризуются инфильтрацией и аккумуляцией клеток Лангерганса в вовлеченных областях, таких как череп, гипоталамо-гипофизарный стебель, ЦНС и висцеральные ткани. Хотя эти нарушения, особенно болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена, классически ассоциированы с несахарным диабетом, приблизительно 50–75% пациентов имеют задержку роста и ДГР на момент выявления. Степень толщины стебля гипофиза коррелирует с долгосрочными исходами [523]. И наоборот, Французский национальный регистр (n=589) указывает на ДГР у 61 пациента, с эндокринной дисфункцией в целом у 148. В группе с поздним началом заболевания прогрессирующий нейродегенеративный синдром (выявлен у 10% пациентов при 15-летнем наблюдении) ассоциировался с вовлечением гипофиза [524]. Лишь

https://t.me/medicina_free

1% невыбранных детей с лангергансоклеточным гистиоцитозом, живущих в Канаде, на протяжении 15-летнего периода имели ДГР [525].

НЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ГОРМОНУ РОСТА

Мутации в сигнальных белках рецептора ГР и КЛС. Состояния с нечувствительностью к ГР, также называемые *первичным дефицитом ИФР-1*, включают спектр генетических состояний, характеризующихся задержкой роста, высокими сывороточными уровнями ГР и очень низким сывороточным содержанием ИФР-1 [526]. Эти находки, впервые описанные у сиблингов в 1966 г. Лароном и соавт. [527], также известны как *синдром Ларона*. В мире выявлено менее 500 случаев истинной нечувствительности к ГР, с большинством пациентов средиземноморского и ближневосточного происхождения. Члены хорошо описанной родословной из Эквадора были от близкородственного брака средиземноморского происхождения [528].

Фенотипические характеристики нечувствительности к ГР включают задержку роста, очевидную при рождении [527], с постнатальной субнормальной скоростью роста и ростом от −4 до −10 SD ниже среднего (рис. 2.34) [526]. У пациентов также присутствуют субнормальная окружность головы, выступающий лоб, аномальное отношение верхнего сегмента тела к нижнему, короткие конечности и редкие волосы (табл. 2.4). Отмечают задержку моторного развития, указывающую на важность ИФР-1 для развития мозга. Наружные половые органы маленькие, а половое созре-

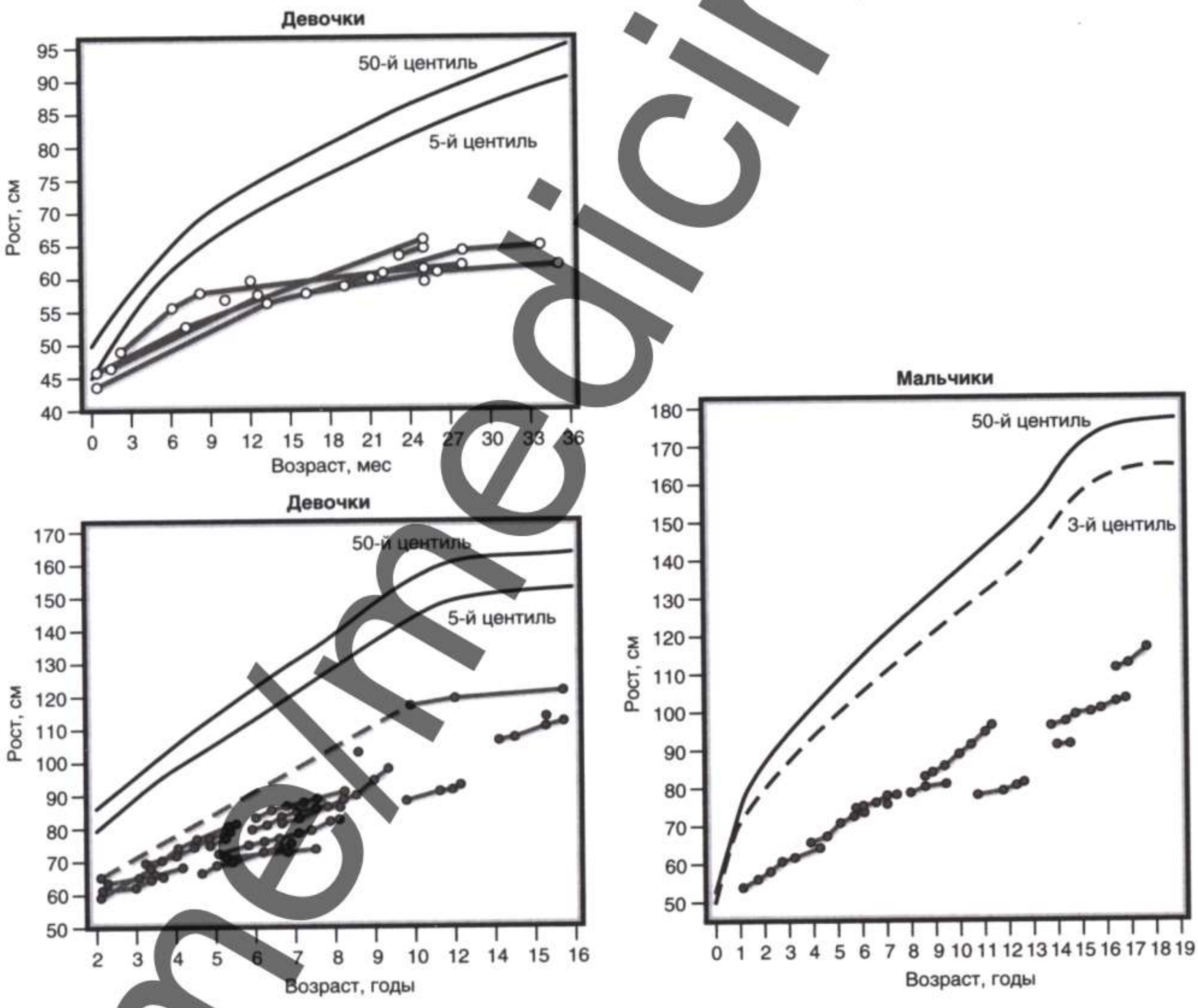


Рис. 2.34. Измерения роста детей из Эквадора с дефицитом инсулиноподобного фактора роста вследствие нечувствительности к гормону роста. [Из Rosenfeld R.G., Rosenbloom A.L., Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) resistance due to primary GH receptor deficiency // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. P. 369–390]

https://t.me/medicina_free

вание задержано, но фертильность в норме. С метаболической точки зрения наиболее тяжелая черта дефицита ИФР-1 — гипогликемия с дальнейшим развитием ожирения, а также относительная гиперинсулинемия и инсулинорезистентность [529]. Пациенты не отвечают на экзогенный ГР, судя по скорости роста, частоте гипогликемий и сывороточным уровням ИФР-1 и ИФРСБ1 [530]. Кроме этого, в сыворотке крови таких пациентов активность БСГР не определяется [531, 532], а измеримые уровни соотносятся с более высоким конечным ростом.

Таблица 2.4. Клинические характеристики нечувствительности к гормону роста

Параметр	Находки
Рост и развитие	
Масса тела при рождении	Близко к норме
Длина тела при рождении	Может быть слегка снижена
Постнатальный рост	Тяжелая задержка роста
Костный возраст	Задержан, но может опережать по отношению к возрасту по росту
Половые органы	Микропенис в детстве; норма для размеров тела во взрослом возрасте
Половое созревание	Задержка от 3 до 7 лет
Сексуальная функция и фертильность	Норма
Краниофациальные характеристики	
Волосы	Редкие до 7 лет
Лоб	Выдающийся; выступающие лобные бугры
Череп	Нормальная окружность головы; краниофациальные диспропорции из-за маленького лица
Лицо	Маленькое
Переносица	Гипоплазирована
Орбиты	Мелкие
Прорезывание зубов	Позднее
Склеры	Голубые
Голос	Высокий
Скелетно-мышечные/метаболические/неклассифицированные	
Глюкоза в крови	Гипогликемия у младенцев и детей; симптомы голодания у некоторых взрослых
Хождение и этапы моторного развития	Задержка
Бедра	Дисплазия; аваскулярный некроз головки бедренной кости
Локоть	Ограниченное разгибание
Кожа	Тонкая, преждевременное старение
МПКТ	Остеопения

Почти через 20 лет после оригинального описания нечувствительности к ГР биопсия печени, выполненная двум пораженным пациентам, показала, что микросомальные клетки не связывали рекомбинантный ГР, что предполагало дефект рецептора ГР [533]. У людей с нечувствительностью к ГР в его рецепторе были описаны и делеции, и гомозиготные точечные мутации (миссенс, нонсенс и аномальный сплайсинг) [534–536]. Изначально описанные делеции гена включали экзоны 3, 5 и 6 [537]. Делеции экзонов 5 и 6 приводили к сдвигу рамки считывания и к преждевременной остановке трансляционного сигнала с последующим кодированием рецептора с недостающей большей частью внеклеточного ГР-связывающего домена.

К настоящему моменту есть сообщения более чем о 60 различных мутациях гена *GHR*, приводящих к нечувствительности к ГР [538]. Большинство мутаций распо-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ложено в экстрацеллюлярном (ГР-связывающем) домене рецептора и приводит к нарушению способности ГР связываться с рецептором. Это вызывает дефицит циркулирующих ИФРСБ, происходящих из экстрацеллюлярного домена рецептора. Одна известная мутация экстрацеллюлярного домена не поражает связывание ГР с рецептором, но предотвращает димеризацию рецептора [539]. Сообщают также о гомозиготных мутациях в трансмембранном домене [540, 541]. Эти мутации приводили к нечувствительности к ГР при нормальном связывании ГР, но отсутствии трансдукции рецептора. Поскольку экстрацеллюлярный домен сохранен, а мутантный рецепторный белок действительно оказывается оторванным от поверхности клеточного рецептора, уровни БСГР варьируют от нормальных до повышенных.

Также были обнаружены мутации, поражающие внутриклеточный домен рецептора ГР. Сообщают о двух дефектах, напрямую вовлекающих внутриклеточный домен, которые приводили к доминантно наследуемой нечувствительности к ГР [542–547]. В двух известных гетерозиготных мутациях прерывание рецептора ГР приводило к отсутствию внутриклеточного домена. *In vitro* молекула рецептора ГР ведет себя в доминантно негативной манере, вероятно, благодаря сохранности способности димеризоваться с нормальным рецептором ГР и, следовательно, подавлять индуцированное ГР тирозиновое фосфорилирование STAT5 [544, 546, 547]. Показано, что мутации, приводящие к делеции внутриклеточного домена на С-конце рецептора ГР, имеют нормальное связывание ГР и фосфорилирование JAK2, но нарушенное фосфорилирование STAT5B [548, 549].

Поскольку доминантный негативный эффект был описан для некоторых мутаций, возникает вопрос, может ли гетерозиготность дефектов экстрацеллюлярного домена тоже приводить к задержке роста. Сообщают, что гетерозиготные дефекты гена *GHR* приводят к незначительной степени относительной нечувствительности к ГР с умеренным улучшением роста, которое происходит лишь на высоких дозах ГР [550–553]. Кроме этого, укороченный «склеенный» вариант *GHR* был описан как функционирующий в качестве доминантного негативного ингибитора «полнодлинного» рецептора, это приводило к большому количеству БСГР, далее снижающему функцию рецептора ГР [554].

Наиболее интенсивно изучаемый полиморфизм гена *GHR* — делеция экзона 3 (*GHRd3*), которая присутствует почти у 50% европеоидов. Выдвинуто предположение, что рецепторы ГР без экзона 3 связывают ГР со сравнимой аффинностью [555, 556], но могут передавать сигнал с различной нечувствительностью *in vitro* [555, 556]. В обсервационном исследовании лечения ГР детей с ДГР было обнаружено, что те, у кого были одна или две копии варианта *GHRd3*, росли быстрее, чем другие дети, после коррекции дозы ГР [555, 556]. Об аналогичных наблюдениях сообщали в исследованиях пациентов с СТ и детей с МРГВ [555, 556]. Разные исследователи сообщали различные данные о том, растут ли дети с ДГР с вариантом *GHRd3* быстрее [557–559]. Отличия в дозах ГР между исследованиями и различия между исследуемыми популяциями могут объяснить вариабельность результатов.

У некоторых пациентов с фенотипом нечувствительности к ГР, но без мутаций в гене *GHR* были обнаружены мутации в сигнальных молекулах рецептора ГР, расположенных дальше по ходу транскрипции. Гомозиготные мутации в гене *Stat5B* выявлены в качестве причины нечувствительности к ГР либо за счет снижения фосфорилирования тирозина [560] с последующей неспособностью связываться с фосфотирозинами на рецепторах, активируемых ГР, либо за счет стабильного связывания ДНК [561] или вставки в экзоне 10, что приводит к преждевременной терминации белка [562]. Мутация в домене SH2 гена *Stat5b* также была описана как вызывающая неспособность индуцировать транскрипцию гена [563]. Пациенты с мутациями *Stat5b* имеют доказанную иммунную дисфункцию и повторные легочные инфекции, вероятно, вследствие вовлечения Stat5B в дальнейший сигналинг множества цитокинов. В настоящее время никаких мутаций генов, кодирующих JAK2 или MAP-киназу, не

https://t.me/medicina_free

выявлено при нечувствительности к ГР. Делеции Jak2 у мышей летальны на стадии эмбриона, как было сообщено ранее.

Выраженное снижение сывороточного содержания ИФР-1 и ИФРСБ3 зарегистрировано в двух случаях, включающих мутации гена КЛС [564, 565]. Несмотря на то обстоятельство, что концентрации ИФР-1 и ИФРСБ3 были такими же низкими, как у пациентов с классической нечувствительностью к ГР, пробанд достиг конечного роста в пределах нормы. Отражает ли относительно нормальный рост этих пациентов бóльшую значимость местного синтеза ИФР-1 или нарушенную кинетику сывороточного ИФР-1 при сниженной концентрации связывающих белков — остается неясным.

Аномалии сигналинга ИФР-1 и рецептора ИФР-1. Вудс (Woods) и соавт. [566] описали 15-летнего мальчика с делецией экзонов 4 и 5 гена *IGF1*, приводившей к укорочению молекулы ИФР-1. У мальчика была тяжелая пренатальная и постнатальная задержка роста (приблизительно −7 SDS), не отвечающая на ГР, в дополнение к нейросенсорной тугоухости, задержке психического развития и микроцефалии. У него было нормальное содержание ИФРСБ3 и БСГР, неопределемая концентрация ИФР-1 и гиперинсулинизм. На фоне терапии ИФР-1 были отмечены рост и улучшение метаболических параметров [567]. Разрушение одного из аллелей гена *IGF1* было ассоциировано с низкорослостью. В одном сообщении о нескольких поколениях с представителями, чей показатель SDS роста был −4,0 и ниже, но при этом определялся ИФР-1, гетерозиготная мутация гена *IGF1* приводила к сплайсингу экзона 4 и в результате — к укорочению пептида [568]. Второе сообщение было о ребенке с ростом −2,7 SDS и уровнем ИФР-1 в низконормальном диапазоне, у которого обнаружена делеция 260-кб участка хромосомы 12, включавшего ген *IGF1* [569].

Инактивирующие мутации гена IGF1. Был выявлен взрослый с фенотипом, аналогичным мальчику с делецией *IGF1*, но с выраженно повышенным уровнем ИФР-1 [217]. Обнаружена гомозиготная точечная мутация в гене *IGF1*. Эта мутация приводила к образованию молекулы ИФР-1 со значимо сниженной аффинностью для рецептора ИФР-1, что слабо стимулировало автофосфорилирование рецептора ИФР-1, активацию АКТ и ERK (белка семейства протеинкиназ) [570]. Обнаружено, что члены семьи, гетерозиготные по этой мутации, имели значительно более низкие массу тела при рождении, конечный рост и окружность головы, что предполагает влияние гетерозиготности этой мутации на функционирование ИФР-1.

Первичные дефекты транспортировки и клиренса ИФР. Экстремально низкорослый мальчик (−6 SDS) с повышенным уровнем ГР, нормальным ИФР-1 и в 20–30 раз повышенным содержанием ИФРСБ1 продемонстрировал повышение роста и подавление концентрации ИФРСБ1 при назначении ГР. Было выдвинуто предположение, что задержка роста — результат подавления действия ИФР-1 вследствие действия ИФРСБ1. Толлефсон (Tollefson) и соавт. выявили ребенка с задержкой роста, чьи фибробласты были резистентны к ИФР-1 [571]. Фибробласты могли подвергаться стимулированию вариантом ИФР, демонстрировавшим в 600 раз более низкую аффинность к ИФРСБ, а также секретировать больше ИФРСБ, чем в норме, что предполагает подавление с помощью ИФРСБ действия ИФР-1.

Первичные дефекты синтеза или ответа рецептора ИФР-1. Пациенты с ЗВУР и постнатальной задержкой роста, микроцефалией и задержкой психического развития с нормальным или повышенным сывороточным уровнем ИФР-1 имеют сниженное связывание ИФР-1 с соответствующим рецептором [223, 572]. Исследования африканских пигмеев Эфа продемонстрировали экстремальную нечувствительность ИФР-1 к стимулирующим рост эффектам *in vitro* [573]. Объяснение этих находок включает транскрипты и сайты рецептора ИФР-1 со сниженным тирозиновым фосфорилированием в результате пострецепторного сигналинга. Фэнг (Fang) и соавт. опубликовали сообщение о пациенте с ростом, соответствующим −5,9 SDS, и повышенным содержанием ИФР-1, приводящим к снижению активации расположенных дальше по ходу транскрипции сигнальных путей [574].

https://t.me/medicina_free

При лепречаунизме, синдроме задержки роста и дисфункции инсулинового рецептора существует вариабельная нечувствительность к ИФР-1 [575, 576]. Выраженная аномалия инсулинового рецептора предполагает, что комбинации гетеродимерного рецептора инсулина и ИФР-1 могут вести к нарушению активации каскада сигналинга ИФР-1. Ген рецептора ИФР-1 находится на 15q, поэтому пациенты с делециями дистальной части длинного плеча хромосомы 15 или кольцевой хромосомы 15 гетерозиготны по рецептору ИФР-1 [576, 577]. У этих пациентов возможны ЗВУР и постнатальная задержка роста, но недостаточность биологического ответа на ИФР-1 не была соответствующим образом продемонстрирована [577]. С этим связана ли задержка роста с нарушением на уровне рецептора ИФР-1 или она является результатом потери других генов, локализованных на хромосоме 15q, — требует уточнения.

Нарушения за пределами оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста

Многие системные нарушения, если они достаточно тяжелые, могут вызывать у детей задержку роста. Заболевания, первично приводящие к гормональным нарушениям, имеющим прямую связь с регуляцией роста (например, тиреоидные гормоны, глюкокортикоиды) могут быть обусловлены известными действиями этих гормонов. Даже когда патология находится за пределами эндокринной системы, часто существует лежащая в основе заболевания гормональная аномалия, приводящая к нарушению роста. В некоторых случаях нарушение, лежащее в основе заболевания, становится причиной вторичной гормональной недостаточности. Нарушения, при которых нельзя обнаружить дефицит гормонов, могут быть расценены как демонстрация резистентности к гормону, так как у этих детей отмечают задержку роста при нормальной секреции ГР.

НАРУШЕНИЕ ПИТАНИЯ

Учитывая наличие в мире недостаточного питания, неадекватное потребление энергии (калорий), белка или оба фактора бывают наиболее распространенной причиной задержки роста. Термин «маразм» относится к общему дефициту калорийности, включая нарушение белкового питания. Подкожный жир минимален, а потеря белка значительна. *Квашиоркор* относится специфично к потреблению белка, хотя может также характеризоваться недостатком калорий. Часто оба состояния перекрещиваются. Сниженная прибавка массы тела обычно незначительно опережает уменьшение линейного роста в неонатальном периоде и в течение нескольких лет в более старшем возрасте. Остановка роста вследствие нарушения потребления калорий или белка в раннем периоде жизни часто имеет отдаленные последствия, в том числе ухудшенный рост скелета [578].

Как острое, так и хроническое нарушение питания влияет на систему ГР/ИФР-1. Нарушение роста, наблюдаемое при нарушении питания, ассоциировано с повышенными базальными или стимулированными сывороточными уровнями ГР [579, 580], хотя в некоторых случаях при генерализованном нарушении питания (маразм) содержание ГР нормальное или низкое [581]. При обоих состояниях сывороточные уровни ИФР-1 снижены [580, 582]. Повышение концентрации ГР обусловлено снижением и отрицательной обратной связью с ИФР-1, а также снижением количества соматостатина [583]. Кроме этого, нарушение питания приводит к повышению уровня грелина [584, 585], что также может вносить вклад в увеличение секреции ГР, хотя роль грелина в регуляции секреции ГР остается неясной [586]. При сниженной сывороточной концентрации ИФР-1, несмотря на нормальные или повышенные уровни ГР, нарушение питания становится формой нечувствительности к ГР [580]. Одна причина такой нечувствительности — снижение экспрессии рецептора ГР, которая отражается в виде

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

снижения содержания БСГР в сыворотке крови [579, 587]. Эта нечувствительность к ГР может быть адаптивной реакцией, переключая скудные энергетические ресурсы с роста на использование для острых метаболических нужд. Низкий уровень ИФР-1 минимизирует стимуляцию анаболических процессов, в то же время прямое действие повышенного содержания ГР (например, липолиз, антагонизм с действием инсулина) может повышать доступность энергетического субстрата [580, 588, 589]. Эти адаптивные механизмы сопровождаются изменениями концентрации ИФРСБ в сыворотке крови, которые в дальнейшем ограничивают действие ИФР во время периодов с нарушением питания [579, 590].

Неадекватное потребление калорий и белка осложняет многие хронические заболевания, характеризующиеся задержкой роста. Анорексия бывает типичным проявлением почечной недостаточности и воспалительных заболеваний кишечника, она также развивается при синих пороках сердца, застойной сердечной недостаточности, заболеваниях ЦНС и других заболеваниях. Некоторые из этих состояний могут в дальнейшем быть охарактеризованы дефицитом специфических компонентов питания, таких как железо и витамины, необходимых для нормального роста и развития.

Недостаточное питание может также быть добровольным, как это происходит при соблюдении диеты и «пищевых причуд» (рис. 2.35) [591]. Ограничение кало-

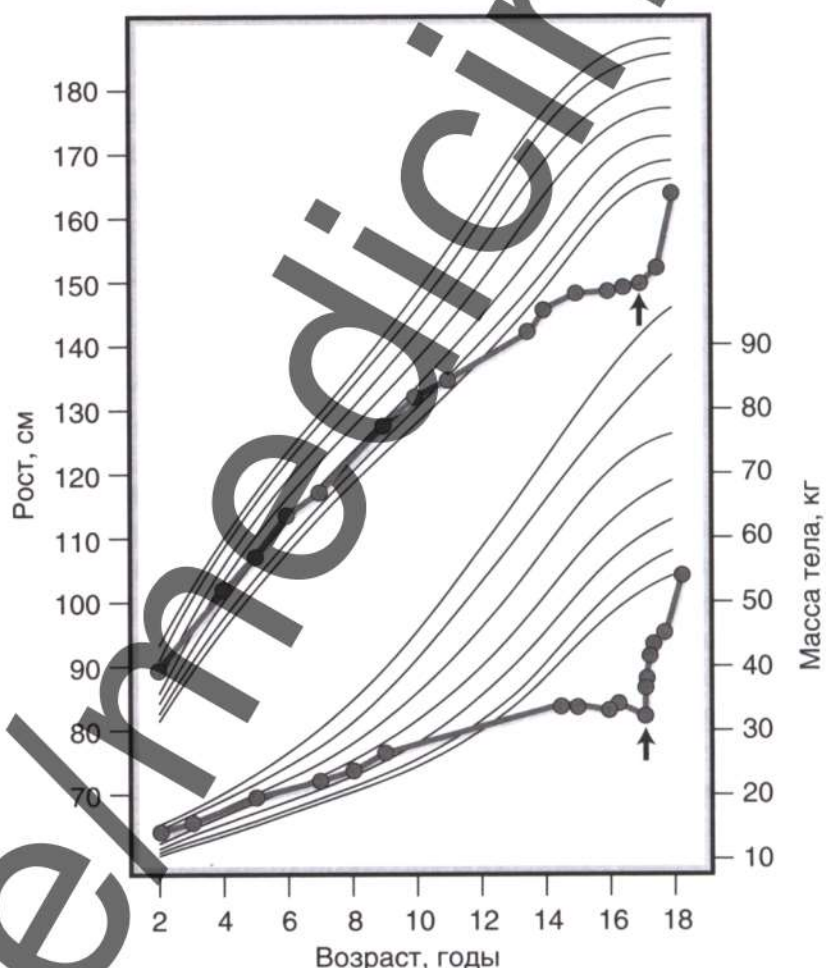


Рис. 2.35. Кривые массы тела и роста ребенка, имеющего нарушение роста в результате длительного самостоятельно назначенного ограничения калорийности из-за страха стать толстым. Обратите внимание, что пересечение центилей на кривой массы тела предшествовало аналогичной картине на ростовой кривой, а после нормализации калорийности потребляемой пищи (*стрелка*) прибавка массы тела отмечена до улучшения линейного роста. В конце длительного периода ограничения калорийности возраст по массе тела (10,2 года) был ниже возраста по росту (12 лет). [Из Pugliese M.T., Lifshitz F., Grad G. et al. Fear of obesity: a cause of short stature и delayed puberty // N. Engl. J. Med. 1983. Vol. 309. P. 513–518. Reprinted by permission of the New England Journal of Medicine]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

рий особенно распространено среди девочек в подростковом периоде, у которых это может быть ассоциировано с беспокойством, касающимся ожирения, и среди гимнасток и балерин. Нервные анорексия и булимия — крайние состояния добровольного ограничения калорий, что обычно ассоциировано с нарушением роста до закрытия эпифизов, а это может привести к снижению конечного взрослого роста [592, 593]. Накопление костной ткани в подростковом возрасте нарушено, и значительная остеопения может присутствовать и во взрослом возрасте [594]. Позднее, в подростковом периоде, нарушение питания может приводить к задержке полового созревания или менархе или обоих событий, наряду с различными метаболическими нарушениями. При нервной анорексии гормональные профили аналогичны наблюдаемым при белково-энергетическом нарушении питания [592, 593, 595], с высокими базальными уровнями ГР. Однако, в отличие от хронического тяжелого заболевания, при котором отмечают повышение безимпульсной секреции и снижение импульсной секреции ГР, при анорексии повышена как безимпульсная, так и импульсная секреция ГР [583]. Секреция ГР, стимулированная инсулин-индуцированной гипогликемией, дофаминергическими препаратами или болюсным введением дексаметазона, нарушена у пациентов с нервной анорексией, в то же время на клонидин и аргинин возникает нормальный ответ ГР. В итоге был описан парадоксальный подъем содержания ГР в ответ на внутривенное введение декстрозы (Глюкозы♠) [583]. Как и при нарушении питания в целом, при нервной анорексии обнаруживают низкие концентрации ИФР-1 и ИФРСБ3, что указывает на резистентность к ГР. Аналогичным образом содержание БСГР снижено [583], что показывает уменьшенную экспрессию рецептора ГР как фактора, вносящего вклад в резистентность к ГР. Гормоны оси ГР/ИФР-1 возвращаются в норму при нормальном питании [579, 592, 596].

Диэнцефальный синдром — редкая причина набора массы тела у младенцев и детей младшего возраста [597]. Этот синдром характеризуется выраженным нарушением прибавки массы тела или даже ее потерей, но с нормальным линейным ростом (по крайней мере, первоначально). Это обусловлено гипоталамическими опухолями. Находки аналогичны другим случаям низкой массы тела по отношению к длине тела или росту, повышенные уровни ГР были обнаружены у пациентов с диэнцефальным синдромом. Как и у пациентов с нервной анорексией, содержание ГР парадоксально повышалось в ответ на нагрузку декстрозой (Глюкозой♠). Однако в отличие от повышенной секреции ГР, наблюдаемой при нарушении питания или нервной анорексии, уровни ИФР-1 чаще нормальные, чем сниженные [597]. Таким образом, при диэнцефальном синдроме нет такой резистентности к ГР, которая характерна при других нарушениях.

ХРОНИЧЕСКИЕ ИЛИ СИСТЕМНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мальабсорбция и желудочно-кишечные заболевания. Заболевания кишечника, нарушающие абсорбцию белка и калорий, приводят к задержке роста по тем же причинам, как и нарушение питания [588, 598, 599]. Задержка роста может опережать другие манифестные симптомы мальабсорбции или хронических воспалительных заболеваний кишечника. Целиакию (энтеропатию, индуцированную глютеном) и регионарный энтерит (болезнь Крона) необходимо рассматривать при дифференциальной диагностике задержки роста неясного генеза. Содержание ИФР-1 в сыворотке крови может быть снижено [588, 600], отражая нарушение питания, и очень важно различать эти состояния и нарушения, относящиеся к ДГР. Для возможности задокументировать мальабсорбцию нужна демонстрация потери калорий с фекалиями, особенно с фекальным жиром, наряду с другими исследованиями дисфункции кишки, такими как исследования D-ксилозы или дыхательный водородный тест.

При целиакии, иммунозависимом состоянии, при котором слизистая оболочка кишечника повреждается пищевым глютеном (рис. 2.36), нарушенный линейный

https://t.me/medicina_free

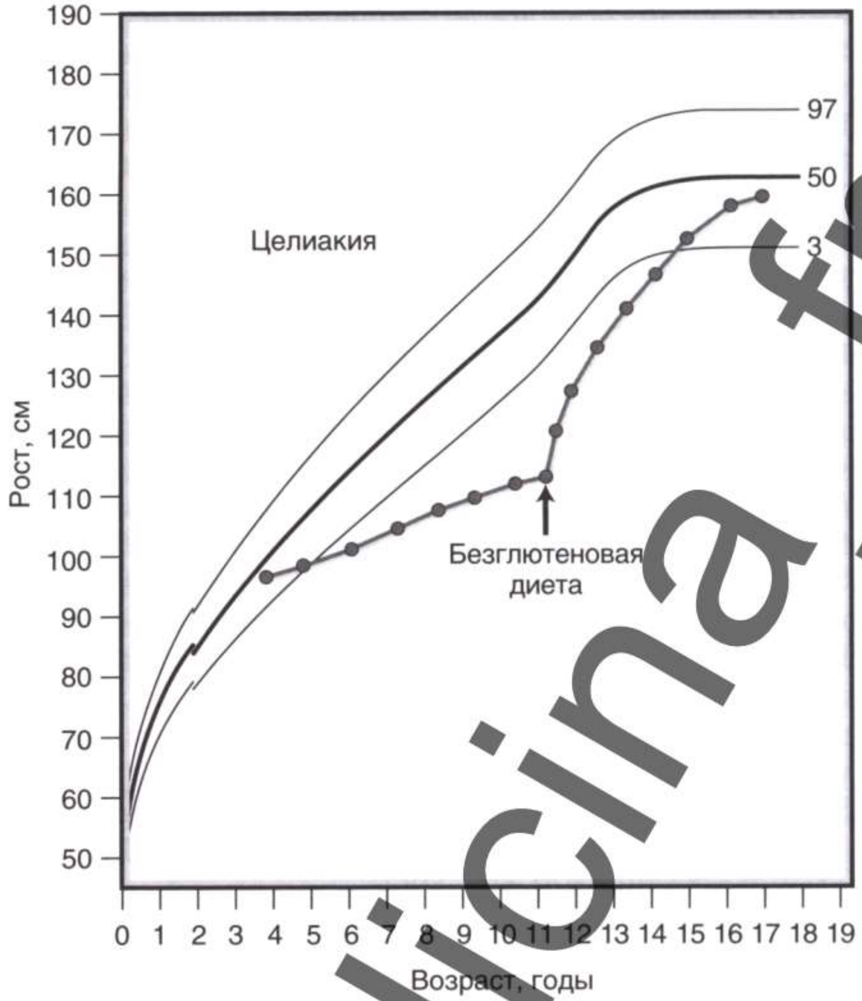


Рис. 2.36. Скачок роста у девочки с индуцированной глютеном энтеропатией (целиакией). После нарушения роста на протяжении 8 лет пациентка соблюдала безглютеновую диету и продемонстрировала выраженный скачок роста, возвращающий ее показатели к прежним ростовым центилям. [С любезного разрешения Дж.М. Таннера (J.M. Tanner)]

рост может быть первым симптомом заболевания [588]. У родителей возможна аналогичная степень нарушения роста, с желудочно-кишечными симптомами или без них [588]. Частота целиакии повышена у людей с СТ, инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) 1-го типа, синдромами Дауна и Уильямса. Распространенность целиакии среди детей, находящихся под наблюдением по поводу низкорослости, составляет приблизительно 5% [601]. Возможна задержка начала и прогрессирования полового созревания, а менархе может быть поздним [602]. Определение содержания иммуноглобулина А (IgA) — антител к тканевой трансглутаминазе (tTG-IgA) [603] — в настоящее время рекомендуют использовать в качестве скринингового теста. Этот тест обладает чувствительностью до 99%, со значительно большей специфичностью по сравнению с антителами IgA к глиадину. Однако tTG-IgA обладает значительно меньшей чувствительностью у детей младше 18 мес [604], у которых может быть предпочтительнее определение IgA к глиадину. Для исключения дефицита IgA при оценке антител следует анализировать общий уровень IgA, в частности в связи с тем, что дефицит IgA чаще встречается у пациентов с целиакией [605]. (У пациентов с дефицитом IgA, можно использовать tTG-IgG [605].) Тем не менее диагностика целиакии однозначно требует демонстрации характерной складчатости слизистой оболочки и биопсии тонкой кишки. Частота целиакии в детском возрасте в США составляет приблизительно 0,9% [606]. Исключение глютена из рациона служит высокоэффективным лечебным мероприятием при целиакии и приводит к быстрому ростовому

https://t.me/medicina_free

скачку и уменьшению клинических проявлений в течение первых 6–12 мес лечения [588, 602]. Низкие концентрации ИФР-1 и ИФРСБ3 возвращаются в норму во время этого периода [600, 607]. Большинство детей, получавших соответствующую диетотерапию, однозначно достигли нормального конечного роста [608, 609].

Задержка роста при болезни Крона, которая корелирует с тяжестью заболевания [610], вероятно, бывает следствием сочетания нарушения питания вследствие мальабсорбции, анорексии, потери нутриентов, хронического воспаления [599, 610], неадекватного содержания минералов в диете и использования глюкокортикоидов. Концентрация ИФР-1 низкая, особенно при нарушении роста [588, 599]. На животной модели приблизительно в половине случаев снижения уровня ИФР-1 причиной было недостаточное питание, во второй половине — воспаление [611]. В 1–2/3 случаев (или даже чаще) дети с болезнью Крона на момент диагностики имеют нарушение роста. У некоторых пациентов задержка роста опережает клинические симптомы заболевания кишечника на несколько лет, причем у многих пациентов — до какого-либо снижения массы тела [588, 599, 610, 612, 613]. Адекватное питание и хирургическая резекция пораженной части кишечника могут привести к улучшению роста, но хирургическое вмешательство обычно не служит выходом из сложившейся ситуации [614–616]. Типична остеопения [617, 618]. Повышенная скорость оседания эритроцитов, анемия и низкое содержание сывороточного альбумина — полезные находки, но для диагностики болезни Крона однозначно нужны колоноскопия и биопсия, наряду с визуализирующими исследованиями желудочно-кишечного тракта. Перманентное нарушение линейного роста и дефицит конечного роста могут развиться у 30% пациентов [619]. Приблизительно 20% пациентов при достижении взрослого возраста имеют рост более чем на 8 см ниже среднего родительского целевого роста [620]. Маленькие, преимущественно неконтролируемые исследования лечения ГР детей с болезнью Крона имели противоречивые результаты: в некоторых из них было продемонстрировано улучшение скорости роста [621, 622], но в других — этого не было [623]. Некоторые показали улучшение состава тела и МПКТ [622]. Ни в одном из этих сообщений, однако, лечение не продолжалось более 2 лет, чтобы определить, есть ли долгосрочные преимущества.

Хроническая болезнь печени в детском возрасте может приводить к нарушению линейного роста. Сниженное потребление пищи, нарушение всасывания жира и жирорастворимых витаминов, дефицит микроэлементов вносят вклад в задержку роста [624–627]. Кроме этого, такие дети демонстрируют доказательства резистентности к ГР, имея сниженное количество ИФР-1 и ИФРСБ3 и повышенную секрецию ГР [628–631]. Содержание ИФР-2 снижено, а ИФРСБ1 — повышено [628–630]. Хотя уровень ИФР-1 может быть снижен вследствие нарушенной синтетической способности печени, в пораженной циррозом печени отмечают сниженную экспрессию рецептора ГР, абсолютно так же, как при нарушении питания [632]. Однако, несмотря на предоставление адекватного количества калорий, нечувствительность к действию ГР сохраняется [627, 629], позволяя предположить, что резистентность к ГР при печеночной недостаточности развивается не только из-за нарушения питания. Пересадка печени увеличивает продолжительность жизни, и линейный рост вариабельно улучшается в ранние посттрансплантационные годы [626, 630, 633, 634]. Назначение экзогенных глюкокортикоидов, вероятно, играет важную роль в продолжающейся задержке роста [626, 634]; синтез ГР и ИФР-1 в пределах нормы, но количество свободного ИФР может быть снижено, так как уровень ИФРСБ3 относительно высокий [630, 633]. Рост после трансплантации обратно коррелирует с возрастом и напрямую коррелирует со степенью нарушения роста при трансплантации [625, 626, 633]. Лечение экзогенным ГР ускоряет рост и увеличивает показатель среднего SDS роста на 0,3–0,6 единицы после 1 года лечения [420, 635, 636], с продолжающимся увеличением SDS роста на протяжении 5 лет терапии [420].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Сердечно-сосудистые заболевания. Врожденные пороки сердца с цианозом или хроническая сердечная недостаточность могут приводить к задержке роста [637–639]. Хотя некоторые дети с врожденными пороками сердца будут иметь задержку роста, связанную с лежащим в основе генетическим нарушением, заболевание само по себе может быть причиной задержки роста. У детей с врожденными пороками сердца задержка роста часто развивается в результате нарушения питания, которое может иметь массу причин. Часто это происходит вследствие неадекватного потребления калорий из-за проблем с кормлением, ассоциированных с заболеванием сердца [637, 638, 640]. Кроме этого, хроническая сердечная недостаточность ассоциирована с мальабсорбцией, включающей энтеропатию с потерей белка, интестинальную лимфангиэктазию и стеаторею. Большие сердечные и респираторные потребности при относительно высоком количестве метаболически активных энергозатратных тканей мозга и сердца по отношению к растущей с задержкой массе тела (сердечная кахексия) приводят к повышенной частоте исходной метаболической патологии у этих детей [642, 643]. Так, потребление пищи, достаточное для массы тела ребенка, часто не соответствует нормальному росту. В конечном счете у детей с синими врожденными пороками сердца гипоксемия нарушает клеточный метаболизм и рост. Сниженное количество ИФР-1 и ИФРСБ3 [643–645] и нормальные уровни ГР и печеночного рецептора ГР у новорожденных овец с хронической гипоксемией [645] предполагают наличие нечувствительности к ГР, дистально по отношению к рецептору ГР.

В прошлом до 30% детей с врожденным пороками сердца имели рост и массу тела ниже 3-го центиля по возрасту [646]. В развивающемся мире до 90% детей с врожденными пороками сердца продолжают страдать от задержки роста [647]. В отличие от развивающихся стран, в развитом мире влияние врожденных пороков сердца на рост детей практически исключено благодаря возможности ранней постановки диагноза, наряду с улучшением оказания помощи и ранней хирургической коррекции этих нарушений. Подбор питания таким младенцам до хирургической коррекции включает использование высококалорийного питания в связи с потребностью ограничить жидкости, возмещение кальция в связи с использованием диуретиков, которые могут приводить к потере кальция с мочой, и поддержание содержания железа для усиленного эритропоэза. Ранняя хирургическая коррекция восстанавливает нормальный рост, часто после фазы скачка роста с нормализацией энергетического баланса [637, 639, 642, 648].

Болезнь почек. Все состояния, поражающие функции почек, могут нарушать рост [649–652]. Уремия и почечный тубулярный ацидоз способны стать причиной задержки роста до появления других клинических симптомов. Нарушение роста — результат множества механизмов, включающих неадекватный синтез 1,25-дигидроксихолекальциферола (1,25-дигидроксивитамина D_3, кальцитриола) с формированием в результате остеопении, сниженное потребление калорий, потерю электролитов, необходимых для нормального роста, метаболический ацидоз, потерю белков, инсулинорезистентность, хроническую анемию, нарушение функций сердца, синтеза и действия ГР и ИФР. При нефропатическом цистинозе приобретенный гипотиреоз вносит вклад в неадекватный рост [653]. Около 60–75% пациентов с хронической почечной недостаточностью, которых лечили до терапевтической эры ГР, имели конечный взрослый рост более чем на 2 SD ниже среднего [654].

Влияние почечной недостаточности на ось ГР/ИФР-1 сложное, и существуют доказательства резистентности как к ГР, так и к ИФР-1. У детей и подростков отмечают нормальный или повышенный уровень циркулирующего ГР — в зависимости от выраженности почечной недостаточности [649, 650, 655–657]. Повышенное содержание ГР бывает результатом как усиления секреторных импульсов ГР, так и снижения его почечного клиренса [658]. Сывороточные концентрации ИФР-1 и ИФР-2 у пациентов с почечной недостаточностью обычно нормальные [649, 657, 659, 660]. Ранние

https://t.me/medicina_free

сообщения о снижении сывороточного количества ИФР при уремии были артефактом, обусловленным неадекватным разделением ИФР и ИФРСБ до исследования [661]. Однако нормальное содержание ИФР-1 при повышенном уровне ГР отражает резистентность к ГР, которую также выявляют при обнаружении сниженного синтеза ИФР-1 печенью [662]. Механизм развития резистентности к ГР включает сниженную экспрессию гена рецептора ГР в печени и ростовой пластинке [659, 663]. Также существуют доказательства того, что уремия приводит к пострецепторным дефектам передачи сигнала ГР из-за снижения фосфорилирования и ядерной транслокации активированных ГР белков STAT [658, 664]. Хотя дефект сигналинга рецептора ИФР-1 был продемонстрирован при почечной недостаточности [663], более важный механизм снижения активности ИФР-1 при почечной недостаточности — нарушение сывороточной концентрации ИФРСБ, которое уменьшает биодоступность ИФР-1. Уровни ИФРСБ1, 2, 4 и 6 повышены [649, 650, 663, 665–668]. Кроме этого, в результате снижения почечного клиренса аккумулируются фрагменты ИФРСБ с низкой молекулярной массой, имеющие сниженную аффинность к ИФР-1 [663]. При нефротическом синдроме дополнительный вклад в задержку роста может вносить снижение количества ИФР-1 и ИФРСБ3 в сыворотке крови в результате потери с мочой комплексов ИФР–ИФРСБ [651]. И наконец, терапия глюкокортикоидами, которую могут применять при лечении болезни почек, способна усугублять тяжесть задержки роста, снижая высвобождение ГР и притупляя действие ИФР-1 в области ростовой пластинки [667, 669, 670].

После удачной почечной трансплантации рост может полностью нормализоваться [671, 672]. На основании данных большой когорты пациентов североамериканского педиатрического почечного трансплантационного кооперативного исследования, дети, перенесшие трансплантацию до 6-летнего возраста, демонстрировали ростовой скачок в течение следующих 1–2 лет с последующим плато скорости роста [673]. И наоборот, дети старше 6 лет на момент трансплантации не демонстрировали ростового скачка, их конечный рост предопределялся их ростом на момент трансплантации [673]. Несмотря на это, конечный рост детей, нуждающихся в трансплантации почки, потрясающе улучшился за последние 25 лет, поэтому конечный рост пациентов в регистре североамериканского педиатрического почечного трансплантационного кооперативного исследования, которые перенесли трансплантацию в 2002–2010 гг., составил −0,94 SDS по сравнению с конечным ростом в среднем −1,93 SDS у перенесших трансплантацию между 1987 и 1991 гг. Оказалось, что улучшение происходит почти полностью благодаря улучшению роста на момент трансплантации: −1,5 SDS в 2009 г. против −2,5 SDS в 1987 г. [673]. Значимость роста на момент трансплантации для предопределения взрослого конечного роста, несмотря на сложные посттрансплантационные аспекты здоровья, подтверждается показателем увеличения скорости роста и абсолютного роста до трансплантации. Дополнительные факторы, вносящие вклад в рост после трансплантации, включают функционирование аллотрансплантата и использование глюкокортикоидов в иммуносупрессивном режиме. Иммуносупрессивные режимы с введением глюкокортикоидов через день, а не ежедневно [672, 673], применение метода прекращения приема глюкокортикоидов [673, 674] и режимы, исключающие прием глюкокортикоидов, были ассоциированы с улучшением посттрансплантационного роста [673]. Существуют противоречивые данные о том, нарушает ли рост применение сиролимуса по сравнению с такролимусом [673]. У детей после трансплантации с задержкой роста, получавших ежедневно или в интермиттирующем режиме терапию глюкокортикоидами, снижалась секреция ГР, содержание ИФР-1 и ИФРСБ1 было нормальным, а уровень ИФРСБ3 повышался. Они отличаются от детей с терминальной стадией болезни почек тем, что количество ИФРСБ1 не столь выраженно повышены, вероятно, вследствие нарушения толерантности к глюкозе и гиперинсулинизма из-за постоянной терапии глюкокортикоидами [667].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Гематологические нарушения. Хронические анемии, такие как серповидноклеточная анемия, характеризуются задержкой роста [675]. В целом низкие показатели роста и массы тела более заметны в подростковые годы, чем ранее, потому что начало подросткового ростового скачка задержано, менархе наступает поздно [675–677]. Однако подростковый рост и конечный взрослый рост пациентов с серповидноклеточной анемией могут быть нормальными [677]. Причины задержки роста, вероятно, включают субоптимальное питание и гипогонадизм [678]. Нарушение доставки кислорода к тканям, повышенная работа сердечно-сосудистой системы и энергетические затраты на усиленный гемопоэз — вероятные факторы, вносящие вклад в нарушение питания. Продолжительная хроническая трансфузионная терапия как часть лечения по предотвращению инсульта ассоциирована с ускорением роста [679]. Система ГР/ИФР-1, возможно, не играет первичной роли в нарушении роста при серповидноклеточной анемии, хотя были описаны аномалии системы ГР/ИФР-1 [680].

При талассемии, кроме последствий хронической анемии, эндокринные нарушения могут развиться вследствие постоянных трансфузий и сопровождающего гемосидероза [681]. Несмотря на серьезные усилия по поддержанию уровня гемоглобина близко к норме и исключению перегрузки железом, задержка роста все еще остается распространенным проявлением талассемии, особенно у мальчиков-подростков [682]. Пациенты имеют тенденцию к нарушению пропорциональности тела — с укорочением тела и нормальной длиной ног. Вероятно, анемия, нарушенный синтез ИФР-1, гипотиреоз, нарушение развития гонад и гипогонадотропный гипогонадизм — все вносит вклад в задержку роста при этом нарушении. Нечувствительность к ГР в некоторых случаях подтверждается нормальным синтезом ГР на фоне низкого содержания ИФР-1 [683, 684]. Несколько исследовательских групп сообщают данные по лечению пациентов с талассемией, у которых синтез ГР казался сниженным. У большинства из них лечение ГР ускоряло рост, по крайней мере первоначально [683, 685]. В более продолжительном исследовании (средняя продолжительность 59 мес) при лечении, начатом в возрасте 7,2 года, увеличенная скорость роста поддерживалась в течение всего периода лечения [686]. Когда терапию начинали в более старшем возрасте (13,6 года), конечный рост не улучшался [687]. Было обнаружено небольшое количество взрослых с талассемией с сохранявшимся ДГР, таким образом терапия ГР при этом заболевании может быть важна [688].

Приблизительно половина пациентов в Международном регистре анемии Фанкони имеют низкий рост. ДГР был продемонстрирован при проведении провокационных тестов (22 из 48 пациентов) или оценке эндогенной секреции (13 из 13) в группе со средним ростом −2,23 SDS [689]. При чистой красноклеточной аплазии [690] приблизительно 30% пациентов имели задержку роста. Частота увеличивалась с возрастом (42% пациентов >16 лет) и применением таких лечебных программ, как хроническая трансфузия или глюкокортикоиды.

Врожденные дефекты метаболизма. Врожденные дефекты метаболизма часто сопровождаются задержкой роста, которая может быть выраженной. Гликогенозы, мукополисахаридозы, гликопротеинозы и муколипидозы характеризуются плохим ростом. Многие врожденные метаболические нарушения ассоциированы также с выраженной скелетной дисплазией. У небольшого количества пациентов с органическим ацидозом, таким как метилмалоновая и пропионовая ацидурия, уровни ИФР-1 низкие, а ГР — нормальные, что предполагает возможное состояние нечувствительности к ГР, относящееся к статусу питания [691]. Предварительные данные позволяют предположить, что лечение экзогенным ГР может улучшить метаболический статус таких детей [691, 692].

Пульмонологические заболевания. Задержка роста возможна у детей с бронхиальной астмой, даже если они не получали терапию глюкокортикоидами. Сниженная скорость роста у детей с астмой не ассоциирована с аномалиями оси ГР/ИФР-1 [693].

https://t.me/medicina_free

Нарушение питания и повышенные энергетические потребности наряду с хроническим стрессом, особенно с ночной астмой и повышенным эндогенным синтезом глюкокортикоидов, приводили к плохому линейному росту. Однако, несмотря на эти нарушения роста, существуют лишь небольшие различия в конечном росте у детей с бронхиальной астмой и большинства пациентов с задержкой роста вследствие задержки полового созревания [694]. От терапии глюкокортикоидами, которая нужна редко, тоже можно ожидать задержки роста. Интермиттирующая глюкокортикоидная терапия обычно не ассоциирована с нарушенным конечным ростом. Прием через день или аэрозольная терапия глюкокортикоидами часто уменьшают задержку роста и могут быть ассоциированы с ускоренной фазой ростового скачка [695, 696]. Большая программа по лечению бронхиальной астмы у детей обнаружила влияние ингаляционных кортикостероидов на рост детей с астмой. Хотя скорость роста снижается при использовании ингаляционных глюкокортикоидов, она в последующем нормализуется, и конечный рост у детей, леченных ингаляционными глюкокортикоидами на протяжении 4–6 лет, был лишь на 1,2 см ниже, чем у контрольных пациентов [697]. Ингаляционные глюкокортикоиды могут, однако, подавлять гипоталамо-гипофизарную ось, и обследование по этому поводу приемлемо у детей, имеющих более выраженное подавление роста на фоне терапии ингаляционными глюкокортикоидами [694].

Бронхолегочная дисплазия — последствие неонатального респираторного дистресс-синдрома и недоношенности, у новорожденных с экстремально низкой массой тела (<1500 г) имеет высокую частоту, соответствующую 35% [698]. Использование дексаметазона в лечении бронхолегочной дисплазии у новорожденных приводит к транзиторному прекращению роста [699], и это длительное время вызывало опасения, касающиеся неврологического развития и соматического роста [700]. Выживающие младенцы растут плохо на протяжении всего периода раннего детства [701–703], но дефект обычно исчезает к 8 годам [704–706]. Длительная гипоксемия, плохое питание, хронические легочные инфекции и реактивность дыхательных путей способствуют плохому росту в раннем возрасте.

У пациентов с муковисцидозом все вносит вклад в развитие задержки роста и полового созревания — хроническая легочная инфекция с бронхоэктазами, недостаточность поджелудочной железы с неадекватной экзокринной и эндокринной секрецией, мальабсорбция и нарушение питания. Более 20% пациентов с муковисцидозом в возрасте до 25 лет имеют рост и массу тела ниже 10-го центиля [707]. До включения муковисцидоза в неонатальный скрининг отсутствие прибавки массы тела было обычной характерной чертой этого заболевания, но сейчас ее отмечают реже, хотя у подобных новорожденных все еще есть некоторая задержка роста [708]. Младенцы с муковисцидозом, не выявленным при неонатальном скрининге, часто демонстрируют выраженную задержку роста до диагностики с последующим ростовым скачком после постановки диагноза. Скорость линейного роста в детстве до периода полового созревания в целом нормальная [709], затем следует задержка полового созревания, включающая задержанный и уменьшенный ростовой скачок. Взрослый рост у больных муковисцидозом слегка снижен по сравнению с популяционной нормой приблизительно от −0,2 до −0,7 SD [709–711]. Ось ГР/ИФР-1 у пациента с муковисцидозом демонстрирует доказательства некоторой степени приобретенной нечувствительности к ГР со сниженным средним уровнем ИФР-1 и повышенным ГР [712]. Степень задержки роста наиболее тесно связана с тяжестью и вариабельностью легочной патологии — в большей степени, чем с панкреатической функцией [713, 714]. Хотя степень стеатореи не очень коррелирует с нарушением роста, своевременные программы ведения пациентов действительно улучшают клиническую картину в целом [715, 716]. Эндокринные аномалии, например недостаточность как α-, так и β-клеток со сниженной секрецией глюкагона и инсулина, вероятно, не оказывают влияния на

https://t.me/medicina_free

препубертатные паттерны роста детей с муковисцидозом. Нарушения метаболизма витамина D, хотя потенциально и влияют на минерализацию скелета, не уменьшают рост [717].

При использовании терапии ГР существует потенциальная возможность улучшить состояние здоровья пациентов с муковисцидозом благодаря анаболическим эффектам. Сообщают о ряде краткосрочных исследований с длительностью лечения ГР до 12 мес [707, 718, 719]. Эти исследования продемонстрировали, что терапия ГР при муковисцидозе увеличивает рост, массу тела и тощую массу тела. Кроме этого, некоторые показатели измерений функций легких несколько улучшались, значительно усиливалась жизненная емкость легких, хотя это улучшение не всегда превышало ожидаемое на основании увеличения роста [718]. Хотя некоторые исследования продемонстрировали снижение частоты госпитализаций у леченных ГР пациентов, явных доказательств снижения частоты легочных обострений не получено [718, 719]. Эти исследования, так же как и сообщения о неконтролируемом лечении продолжительностью до 4 лет, не вызвали серьезных опасений, касающихся безопасности лечения ГР пациентов с муковисцидозом. Специфично, что не отмечено увеличения показателей нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета, хотя в некоторых исследованиях уровень глюкозы натощак был повышен [718–720]. Хотя современные данные демонстрируют возможность получения преимуществ от терапии ГР для пациентов с муковисцидозом, пока недостаточно данных, чтобы утверждать, что терапия ГР имеет отдаленные положительные последствия для здоровья подобных пациентов.

Хронические воспаление и инфекция. Плохой рост — характерная черта воспалительных заболеваний и серьезных повторных инфекций. Нарушение роста может быть ассоциировано с такой патологией, как болезнь Крона, муковисцидоз и бронхиальная астма, при которых возможен значительный воспалительный процесс, как было изложено ранее. Воспаление ассоциировано с повышенным содержанием многих цитокинов. Выявлено, что, в частности, интерлейкин-6 задействован в нарушении роста. Де Бенедетти (De Benedetti) и соавт. [721] при изучении ювенильного ревматоидного артрита у человека и на трансгенных мышиных моделях, избыточно экспрессирующих интерлейкин-6, показали регулируемое интерлейкином-6 снижение синтеза ИФР-1. Интерлейкин-6 активирует SOCS3; это дает возможность воспалению подавлять образование ИФР-1, так как SOCS3 является отрицательным регулятором пути передачи сигналинга JAK2/STAT5 [611, 722, 723]. Интерлейкин-6 может также приводить к снижению сывороточной концентрации ИФР-1, увеличивая клиренс через ИФРСБ3 [611]. Кроме этого, цитокины способны влиять на эндокринную систему на многих других уровнях [724, 725], нарушая метаболизм минералов и нутриентов, рост и ремоделирование кости [726].

Дети и подростки могут подвергаться контакту с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) при перинатальной передаче, переливаниях крови, приеме наркотиков и сексуальных контактах. Задержка роста бывает основным проявлением развивающегося в детстве синдрома приобретенного иммунодефицита человека [727–731]. ВИЧ-инфицированные малыши и дети снижают темпы роста даже до развития тяжелой иммунной дисфункции [732, 733]. Страдают все показатели — масса тела, длина тела и окружность головы, хотя масса тела может быть нормальной для данной длины тела [729, 731, 734]. До эры высокоактивной антиретровирусной терапии скорость роста ассоциировалась с выживаемостью, независимо от количества Т-лимфоцитов $CD4^+$ и вирусной нагрузки, на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии происходит нормализация роста, по данным большинства исследований [734]. Исследования оси ГР/ИФР-1 у ВИЧ-инфицированных детей показали очевидное снижение секреции ГР, резистентность к ГР и ИФР-1, а также как низкие, так и нормальные концентрации ГР и ИФР-1 [732]. У детей развиваются липодистрофии, ассоциированные

https://t.me/medicina_free

с активной антиретровирусной терапией, хотя и реже, чем у взрослых, и при ВИЧ-ассоциированной липодистрофии продемонстрировано снижение секреции ГР [732], что потенциально может вносить свой вклад в задержку линейного роста. В краткосрочном исследовании со стандартными дозами ГР скорость роста и прибавки массы увеличивалась, а катаболизм белков уменьшался без какого-либо влияния на вирусное поражение [735].

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Гипотиреоз. Нелеченый тяжелый врожденный гипотиреоз приводит к ярко выраженной задержке роста. Однако при правильном лечении дети с врожденным гипотиреозом достигают роста, соответствующего своему генетическому потенциалу [736].

Приобретенный гипотиреоз в детстве может также приводить к задержке роста, варьирующей от едва заметной до очень выраженной, в зависимости от тяжести и длительности гипотиреоза. Задержка роста может быть наиболее ярким проявлением гипотиреоза у детей [737]. Плохая прибавка в росте более очевидна, чем набор массы тела; такие дети имеют тенденцию к избытку массы тела относительно роста. Ривкеес (Rivkees) и соавт. [737] сообщили о среднем сроке 4,2 года между появлением замедления роста и выявлением симптомов гипотиреоза; на момент диагностики рост девочек соответствовал –4,04 SD, а мальчиков –3,15 SD относительно возраста. Если гипотиреоз был выражен настолько, что привел к задержке роста, созревание скелета задерживается, при этом костный возраст на момент постановки диагноза соответствует возрасту начала развития гипотиреоза [737]. Пропорции тела незрелые, с повышенным соотношением верхнего сегмента тела и нижнего. Хотя хронический гипотиреоз обычно ассоциирован с задержкой полового созревания, у детей с гипотиреозом возможны ППС и преждевременное менархе.

У таких детей со значительной задержкой роста лечение тиреоидными гормонами приводило к быстрому скачку роста. Такой рост обычно сопровождается значительным прогрессированием костного возраста. В случае длительного тяжелого гипотиреоза ускорение костного созревания на фоне лечения может превышать ускорение роста, что приводит к формированию низкого взрослого роста [737]. Дефицит конечного роста коррелирует с длительностью гипотиреоза до начала лечения. Ростовой скачок может, в частности, быть недостаточным, если терапия начата в сроки, близкие к периоду полового созревания [738].

Гипертиреоз ожидаемо оказывает влияние на рост, противоположное гипотиреозу: он приводит к ускорению роста и прогрессированию костного возраста. Дети с гипертиреозом имеют высокий рост и опережение костного возраста. В грудном возрасте гипертиреоз может приводить к краниосиностозу. Однако, несмотря на опережающий костный возраст на момент диагностики, конечный рост детей, леченных по поводу гипертиреоза, остается нормальным по сравнению с генетическим потенциалом [739].

Сахарный диабет. Хотя потеря массы тела может произойти непосредственно перед клинической манифестацией ИЗСД, дети с впервые выявленным сахарным диабетом часто выше своих сверстников, возможно, благодаря тому, что содержание ГР и инсулина повышено во время преклинической стадии развития заболевания [740–742]. Большинство детей с ИЗСД [743] растут достаточно неплохо, особенно в препубертатные годы, хотя скорость роста может снижаться в период полового созревания [744]. Однако задержка роста может развиться у детей с сахарным диабетом при длительном плохом контроле гликемии [745, 746]. Синдром Мориака [747] описывает детей с плохо контролируемым ИЗСД, тяжелой задержкой роста и гепатоспленомегалией вследствие избыточного депонирования гликогена печенью. Этот тип задержки роста становится все более редким при современном уровне терапии.

https://t.me/medicina_free

Многие патофизиологические процессы, включая нарушение питания, хронический интермиттирующий ацидоз, повышенный синтез глюкокортикоидов, гипотиреоз, нарушение обмена кальция и нечувствительность органов-мишеней к ГР или ИФР, могут вносить вклад в задержку роста при ИЗСД [740, 748–750]. Концентрации ИФР-1 и ИФРСБ3 снижены на фоне усиленного синтеза ГР [751–755], что отражает приобретенную нечувствительность к ГР. Содержание БСГР снижено [748, 754], что поддерживает концепцию изменения количества или функции рецепторов к ГР. Более того, уровень ИФРСБ1 в норме задавлен инсулином, а гипоинсулинемия приводит к повышению сывороточного содержания ИФРСБ1, что может подавлять действие ИФР [524, 754, 756–758]. В отличие от подростков и взрослых, количество ИФРСБ1 у хорошо растущих препубертатных детей не повышено [758]. В противоположность этому, повышенный протеолиз ИФРСБ3 может увеличивать биологическую активность доступного ИФР-1 [525, 755]. У большинства детей с ИЗСД нормальное клеточное питание и действие ростовых факторов, несмотря на интермиттирующую гипоинсулинемию и нарушение периферического соотношения системы ГР/ИФР-1.

Хотя гликемический контроль обратно коррелирует с уровнем ИФР-1 [749, 751, 754, 759], существует слабая корреляция между гликемическим контролем и ростом. После противоречивых сообщений о влиянии гликемического контроля на рост [740, 741, 760, 761] продолжительное исследование [761] с участием 46 детей, заболевших диабетом до 10-летнего возраста, показало, что исходный рост на момент диагностики был нормальным, а показатель SDS конечного роста был минимально снижен по сравнению с дебютом заболевания. У мальчиков, несмотря на задержку полового созревания приблизительно на 2,5 года, общая пубертатная прибавка роста была в пределах нормы. У девочек с сахарным диабетом, однако, общая прибавка роста в период полового созревания была уменьшена, а возраст менархе задержан. Влияние нарушенного содержания инсулина и ИФР-1 на овариальную функцию у подобных пациенток не оценивали. Постоянный метаболический контроль не коррелировал с пубертатной прибавкой роста или нормальным конечным ростом. Тем не менее в такие серьезные периоды, как половое созревание, хороший гликемический контроль может ускорять рост [740, 753, 762].

Синдром Кушинга: избыток глюкокортикоидов. Избыток глюкокортикоидов нарушает рост скелета, воздействует на нормальный костный метаболизм, ингибируя активность остеобластов и увеличивая костную резорбцию [763–765]. Эти эффекты связаны с длительностью подверженности избытку стероидов [766], независимо от того, развился синдром Кушинга вследствие гиперсекреции АКТГ, опухоли надпочечника или назначения глюкокортикоидов.

Даже умеренные дозы пероральных глюкокортикоидов подавляют рост. Эти дозы могут быть низкими, например 3–5 мг/м² преднизолона или 12–15 мг/м² гидрокортизона в день (то есть лишь немного выше физиологической заместительной терапии) [767]. «Токсическое» воздействие глюкокортикоидов на эпифизы некоторое время может персистировать после коррекции хронического избытка глюкокортикоидов, и пациенты часто не достигают целевого роста [768, 769]. Чем дольше длительность и выше степень избытка глюкокортикоидов, тем менее вероятно, что ростовой скачок будет завершен. Альтернирующий режим терапии глюкокортикоидами снижает, но не исключает риск подавления роста [696, 770, 771]. Ингаляционные глюкокортикоиды при терапии бронхиальной астмы имеют значительно меньший риск подавления роста, но даже при умеренных дозах (например, 400 мкг в день беклометазона [772], 200 мкг в день флутиказона [772], 400 мкг в день будесонида [697]) они могут приводить, по крайней мере, к временному замедлению роста. Однако нет подтверждения того, что ингаляционные глюкокортикоиды значительно снижают конечный рост [697].

https://t.me/medicina_free

Терапия ГР может нивелировать некоторые из подавляющих рост эффектов избытка глюкокортикоидов. Индуцированное ГР увеличение скорости роста имеет обратную зависимость от дозы глюкокортикоидов [773]. В одном небольшом исследовании обнаружено отсутствие преимуществ терапии ГР при дозах преднизона больше 0,35 мг/кг в день [774]. Назначение ГР или ИФР-1 может уменьшить многие из катаболических эффектов избытка глюкокортикоидов [764, 775, 776].

Опухоли надпочечников, секретирующие большие объемы глюкокортикоидов, могут синтезировать избыток андрогенов, маскирующий подавляющие рост эффекты глюкокортикоидов. Кроме этого, синдром Кушинга у детей может не приводить ко всем клиническим проявлениям и симптомам, ассоциированным с этим нарушением у взрослых, и манифестацией может быть задержка роста. Однако диагноз «синдром Кушинга» маловероятен у детей с ожирением, так как экзогенное ожирение ассоциировано с нормальным или даже ускоренным ростом, и замедление роста обычно очевидно к тому времени, когда появляются другие признаки синдрома Кушинга (рис. 2.37). В группе из 10 детей и подростков, получавших по поводу болезни Кушинга хирургическое лечение и краниальную лучевую терапию, был типичен посттерапевтический ДГР, а средний рост соответствовал –1,36 SDS [777].

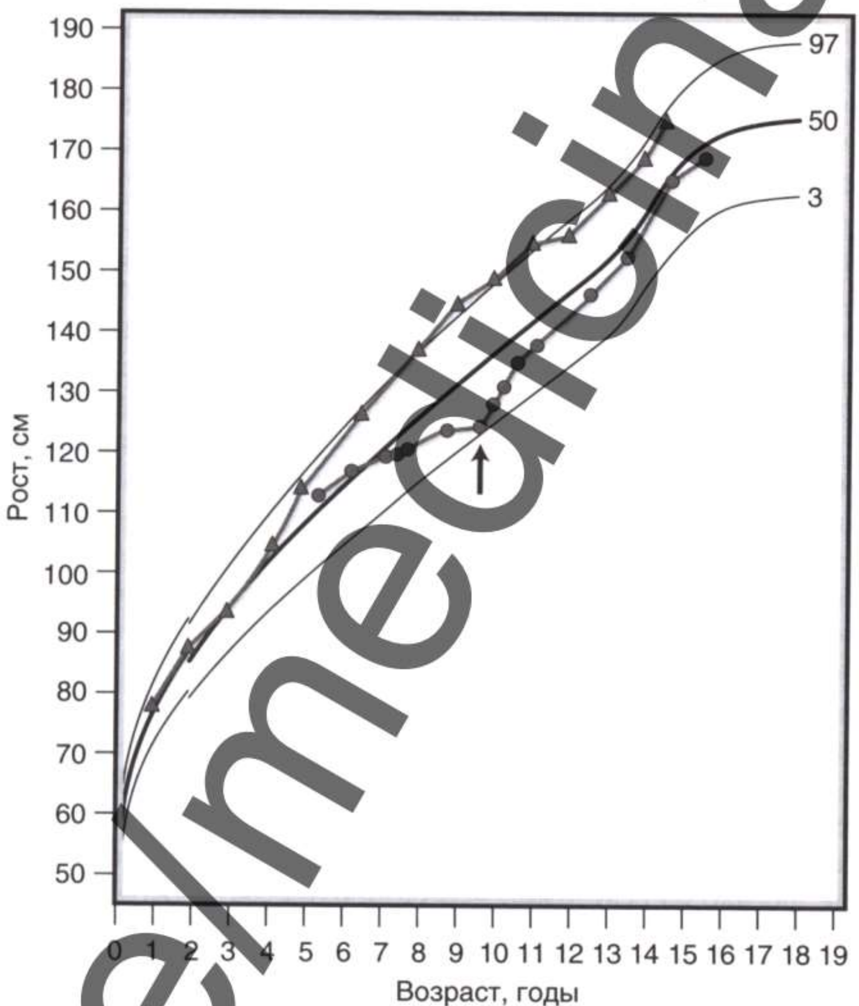


Рис. 2.37. Ростовые кривые двух мальчиков с ожирением. У мальчика, чьи данные изображены точками, был избыток кортизола вследствие синдрома Кушинга. У него выраженный набор массы, ассоциированный с замедлением линейной скорости роста, начался в возрасте 7 лет. Диагноз был установлен, проведена адреналэктомия (*стрелка*) в возрасте 9,5 года, с практически моментальным увеличением скорости роста и потрясающим ростовым скачком. Мальчик, чей рост показан треугольниками, имел экзогенное ожирение. В возрасте 9,5 года его масса тела была приблизительно такой же, как у пациента с синдромом Кушинга, но его рост соответствовал 97-му центилю, что соответствует ускорению линейного роста у пациентов с экзогенным ожирением

https://t.me/medicina_free

Псевдогипопаратиреоз (ПГП): наследственная остеодистрофия Олбрайта (НОО) развивается в результате мутаций в стимуляторном ГТФ-связывающем пептиде Gsα. Он существует как с мультигормональной резистентностью, так и без нее — *ПГП типа 1А* и *псевдо-ПГП* соответственно. Частым симптомом бывает низкий взрослый рост [778]. Наследственная остеодистрофия Олбрайта характеризуется ожирением (более выражено при ПГП типа 1А, чем при псевдо-ПГП [779]), короткими пястными костями, подкожными оссификатами, круглым лицом и когнитивными нарушениями. Пациенты с наследственной остеодистрофией Олбрайта и при ПГП типа 1А, и при псевдо-ПГП обычно имеют низкий рост. Многие пациенты с ПГП типа 1А демонстрируют ДГР вследствие резистентности к РГГР [780, 781]. Интересно, что пациенты с ПГП типа 1В, обусловленным дефектом метилирования в гене *GNAS*, кодирующем Gsα, имеют резистентность к паратиреоидному гормону и ТТГ, аналогично пациентам с ПГП типа 1А, но у них отсутствует фенотип НОО и нет резистентности к РГГР [782]. Однако, несмотря на то обстоятельство, что пациенты с наследственной остеодистрофией Олбрайта имеют доказанный ДГР, их паттерны роста предполагают, что существует другой фактор, вносящий вклад в задержку роста, так как они часто имеют лишь умеренную задержку роста в раннем и среднем детстве, с ранним закрытием эпифизов, усугубляющим низкий конечный рост [780, 783]. В соответствии с этой вероятной мультифакториальной причиной низкорослости предварительные данные пациентов с ПГП типа 1А свидетельствуют об ускорении роста при терапии ГР, но без увеличения конечного роста, так как у нескольких детей, достигших конечного роста, было отмечено отсутствие пубертатного ростового скачка [784].

Рахит. В прошлом гиповитаминоз D был основной причиной задержки роста и часто сочетался с другими причинами задержки роста, такими как нарушение питания, недоношенность, мальабсорбция, болезни печени или хроническая почечная недостаточность. При изолированном дефиците витамина D дети грудного возраста на естественном вскармливании обычно мало подвержены солнечному облучению и не получают достаточно витамина D с пищей. Характерные скелетные симптомы рахита включают выраженные лобные бугры, краниотабес, рахитические четки и деформацию нижних конечностей. Такие дети обычно начинают синтезировать 1,25-дигидроксивитамин D_3, когда становятся старше, расширяют рацион и чаще подвергаются солнечному облучению, с нивелированием транзиторного раннего замедления линейной скорости роста. Ассоциация полиморфизма гена рецептора витамина D с длиной тела при рождении, скоростью роста, взрослым ростом и МПКТ [785–789] еще больше подчеркивает важность витамина D для нормального роста. Кроме этого, генотипы витамина D и эстрогенового рецептора интерактивно влияют на рост младенцев, особенно мальчиков [787, 790]. Наличие высокоаффинных связывающих сайтов для ДНК-связывающего домена рецептора витамина D в промоторе ГР предполагает, что рецептор витамина D может регулировать экспрессию ГР [791].

Гипофосфатемический рахит — Х-сцепленное доминантное заболевание, обусловленное снижением реабсорбции в почечных канальцах фосфатов, связанным с мутациями в гене фосфат-регулирующей эндопептидазы — *PHEX*, локализованном на хромосоме Xp22.1. Другие гипофосфатемические синдромы включают аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией и индуцированную опухолью остеомаляцию [792]. При всех этих состояниях повышено содержание фактора роста фибробластов 23 — основного фосфатурического показателя [793]. Проявления обычно тяжелее у мальчиков и включают низкорослость [690, 794], саблевидное искривление ног, иногда рахитические проявления [795]. Метаболические и скелетные аномалии невозможно нивелировать только терапией витамином D.

Лечение гипофосфатемического рахита требует пероральной заместительной терапии фосфатами, но такая терапия может приводить к плохой абсорбции кальция из

https://t.me/medicina_free

кишечника. Добавление кальцитриола к приему фосфатов повышает их абсорбцию в кишечнике и предотвращает гипокальциемию, а также вторичный гиперпаратиреоз. Такая комбинированная терапия облегчает течение рахита, но не обязательно влияет на рост [792, 796, 797]. Потенциальные связанные с ростом преимущества этого режима оказались зависимыми от начала терапии в раннем младенчестве, что ведет к достижению большего роста в детстве и взрослом возрасте [794]. При этом заболевании отсутствует явная связь между эндогенной секрецией ГР, ИФР-1, уровнем фосфатов и ростом [798–800]. Тем не менее терапия ГР в восьми исследованиях, включавших 83 пациента, приводила к ускорению скелетного роста и улучшению МПКТ [801–803]. У 14 из этих пациентов лечение на протяжении 4–5 лет приводило к увеличению роста до 1,2 SDS. Однако в Кохрановском обзоре не было найдено доказательств, что лечение ГР улучшало рост у пациентов с гипофосфатемическим рахитом [804]. Одно сообщение обращало внимание на то обстоятельство, что лечение ГР усиливало диспропорциональный рост туловища [805].

ОСТЕОХОНДРОДИСПЛАЗИЯ

Остеохондродисплазия — гетерогенная группа нарушений, характеризующихся структурными аномалиями хрящевой и костной тканей [806]. Эти нарушения включают аномалии размера или формы костей конечностей, позвоночника, черепа, часто с аномалиями, выявляемыми при рентгенологическом исследовании. На основании клинических и рентгенологических характеристик было обнаружено более 100 остеохондродисплазий (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Классификация остеохондродисплазий

I. Дефекты трубчатых (и плоских) костей и осевого скелета.
- A. Группа ахондроплазии.
- B. Ахондрогенез.
- C. Спондилодиспластическая группа (перинатальная летальность).
- D. Группа метатропной дисплазии.
- E. Группа дисплазии коротких ребер (с полидактилией или без нее).
- F. Группа ателостеогенеза/диастрофической дисплазии.
- G. Группа дисплазии Книста–Стиклера.
- H. Группа врожденной спондилоэпифизарной дисплазии.
- I. Другие спондилоэпифизарные/метафизарные дисплазии.
- J. Группа множественного дизостоза.
- K. Спондилометафизарные дисплазии.
- L. Эпифизарные дисплазии.
- M. Группа точечной хондродисплазии (гравированные эпифизы).
- N. Метафизарная дисплазия.
- O. Брахирахия (дисплазия короткого позвоночника).
- P. Мезомелическая дисплазия.
- Q. Акро/акромезомелическая дисплазия.
- R. Дисплазия со значительным, но не исключительным вовлечением мембранозных костей.
- S. Группа дисплазии с изогнутыми костями.
- T. Множественные дислокации с дисплазией.
- U. Группа остеодиспластической примордиальной карликовости.
- V. Дисплазии с повышенной плотностью костной ткани.
- W. Дисплазии с нарушенной минерализацией.
- X. Дисплазии с пониженной плотностью костной ткани.

II. Дезорганизованное развитие хрящевых и фиброзных компонентов скелета.

III. Идиопатический остеолиз

Диагностика остеохондродисплазии может быть сложной, в ее основе лежат клиническое обследование и рентгенологическое исследование. Крайне важен семейный анамнез, хотя многие случаи обусловлены мутациями *de novo*, и это в целом типично для аутосомно-доминантных ахондроплазии и гипохондроплазии. Измерение пропорций тела должно включать размах рук, рост сидя, верхний и нижний сег-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

менты тела и окружность головы. Рентгенологические исследования используют, чтобы выяснить, вовлечены ли в процесс длинные трубчатые кости, череп и позвоночник, присутствуют ли первичные аномалии эпифизов, метафизов и диафизов. Остеохондродисплазии, наиболее частые в эндокринологической практике, освещены в следующих параграфах.

Ахондроплазия — наиболее распространенный вид остеохондродисплазий с частотой 1 на 26 000. Характерные аномалии скелета включают мегалоцефалию, седловидный нос, поясничный лордоз, короткие кисти и ризомелию (укорочение бедер и плеч) с избытком кожи. Рентгенологические находки включают маленькие, кубовидно-сглаженные тела позвонков с короткими ножками и прогрессивным сужением расстояния между ними в поясничном отделе. Маленькое по размеру большое затылочное отверстие может приводить к гидроцефалии, а компрессия спинного мозга и корешков может быть результатом кифоза, стеноза позвоночного канала или поражения дисков [807]. Сниженная скорость роста присутствует с рождения, хотя низкорослость может не быть очевидной до 2-летнего возраста. Средний взрослый рост у мальчиков и девочек составляет соответственно 130 и 120 см. Секреция ГР сравнима с аналогичными показателями у здоровых.

Ахондроплазия обусловлена мутациями в трансмембранном домене гена рецептора фактора роста фибробластов 3-го типа (*FGFR3*) [810]. Заболевание передается аутосомно-доминантно, но 80–90% случаев обусловлено мутациями *de novo*. В большинстве случаев это результат активирующих мутаций нуклеотида 1138 гена *FGFR3*, который создает новые сайты распознавания для ограничительных ферментов, таким образом облегчая молекулярную диагностику. Частота мутаций этого сайта очень высока, и *FGFR3* был назван самым мутирующим геном в геноме. Как результат повышенной регуляции активности рецептора формируются аномальные хондрогенез и остеогенез во время энхондральной оссификации, что ведет к типичным фенотипическим симптомам. Гомогенность мутации при ахондроплазии, возможно, объясняет минимальную гетерогенность фенотипа. Малыши, гомозиготные по этой мутации, рождаются с тяжелым заболеванием, обычно умирают в младенчестве от дыхательной недостаточности из-за маленькой грудной клетки. У мышей с эквивалентной мутацией *Fgfr3* выявлены лиганд-независимая димеризация и фосфорилирование Fgfr3 с активацией Stat-белков и регулированием подавления клеточного цикла.

Гипохондроплазия также наследуется аутосомно-доминантно, и 70% пораженных гетерозиготны по мутациям в гене *FGFR3*, часто в позиции аминокислоты 1620 [812]. Черты лица, типичные для ахондроплазии, отсутствуют, а низкорослость и ризомелия менее выражены. Взрослый рост обычно находится в диапазоне 120–150 см. Медленный рост может быть неочевиден до 2-летнего возраста, но потом рост прогрессивно отклоняется от нормы. Иногда диспропорционально низкий рост неочевиден во взрослом возрасте. Искривление ног кнаружи может сочетаться с варусной деформацией коленей. При рентгенологическом исследовании поясничные внутренние перпендикулярные размеры уменьшены между L_I и L_V, возможны воронкообразный таз и узкое седалищное отверстие. Диагностика может быть затруднена, а мягкие варианты синдрома нередко сложно отличить от нормы.

Ген низкорослости, содержащий гомеобокс (SHOX), локализован в псевдоаутосомальном регионе дистального Xp и Yp. Мутации и делеции гена *SHOX* ассоциированы с синдромами с задержкой роста и скелетной дисплазией, в том числе дисхондростеозом Лери–Вейлля, СТ и мезомелической дисплазией Лангера (МДЛ) [813]. Проявления включают низкорослость, деформацию Маделунга, увеличенный угол между плечом и предплечьем, закрученность большеберцовой кости, сколиоз и готическое нёбо. Ауксологические проявления в виде относительно коротких конечностей предполагают дефект гена *SHOX*, так как белок SHOX может влиять на клеточную пролиферацию и апоптоз хондроцитов в ростовой пластинке [814]. Конечно, скелет-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ные проявления ассоциированы с областями, в которых внутриутробно экспрессируется *SHOX* [814]. Дисхондростеоз Лери–Вейлля обусловлен гомозиготным дефектом гена, в то же время СТ и МДЛ обусловлены гаплонедостаточностью. Выраженные клинические проявления дисхондростеоза Лери–Вейлля при сравнении с СТ могут продемонстрировать вклад воздействия эстрогенов в пубертатном периоде в фенотип дисхондростеоза Лери–Вейлля [813].

Эндохондральный рост регулируется множеством эндокринных, паракринных и аутокринных факторов, идентифицированы многие врожденные нарушения этих процессов. При синдроме акромезомелической дисплазии рост значительно задержан, что снижает рост во взрослом возрасте более чем на 5 SD ниже среднего. У некоторых пораженных пациентов обнаружены гомозиготные мутации в рецепторе гомодимерного трансмембранного натрийуретического пептида В (NPR-B), нарушающие связывание лиганда С-типа натрийуретического пептида [815]. Гетерозиготные носители имеют выраженную низкорослость, но нормальное анатомическое строение скелета [816]. Эти гетерозиготные мутации NPR-B показывают, что в подгруппе детей с неясной этиологией задержки роста могут оказаться мягкие формы остеохондродисплазий.

ХРОМОСОМНЫЕ АНОМАЛИИ

Аномалии аутосом и половых хромосом могут быть причиной задержки роста без явной скелетной дисплазии, часто с соматическими аномалиями и задержкой развития. Во многих случаях точная причина задержки роста неясна, так как генетические дефекты не влияют на известные компоненты системы ГР/ИФР-1. Хромосомные нарушения могут напрямую действовать на рост и развитие нормальных тканей или опосредованно модулировать местную чувствительность к ИФР или другим факторам роста в ростовой пластинке.

Синдром Дауна. Трисомия 21, или синдром Дауна, вероятно, наиболее распространенное хромосомное нарушение, ассоциированное с задержкой роста, поражающее приблизительно 1 из 600 новорожденных. Новорожденные с синдромом Дауна имеют массу тела при рождении в среднем на 500 г ниже нормы, а длина тела на 2–3 см короче здоровых. Задержка роста продолжается в постнатальном периоде и обычно ассоциирована с поздним созреванием скелета и задержанным или незавершенным пубертатным ростовым скачком. Взрослый рост варьирует от 135 до 170 см у мужчин и от 127 до 158 см у женщин [13]. Причина задержки роста при синдроме Дауна неизвестна, и попытки найти лежащее в основе гормональное нарушение, приводящее к задержке роста, оказались безуспешными. В отношении пациентов с синдромом Дауна сообщают о пограничных уровнях секреции ГР и низконормальном сывороточном содержании ИФР-1. У некоторых подобных пациентов пытались применять экзогенный ГР, что дало увеличение скорости роста, но отсроченные эффекты на конечный взрослый рост не изучали. Кроме этого, не было отмечено никакого улучшения в моторном или психическом развитии [817, 818]. При синдроме Дауна часто встречается тиреоидит Хасимото, его следует выявлять и лечить соответствующим образом. В связи с опасениями развития лейкоза, который более распространен у пациентов с синдромом Дауна, лечение ГР в целом не рекомендовано.

Синдром Тернера. У девочек с СТ рост бывает единственной наиболее типичной характеристикой, встречаемой чаще, чем задержка полового созревания, девиация предплечий и крыловидные складки шеи [819–821]. Низкорослость отмечают у 95–100% девочек с кариотипом 45,Х [822–825]. Средний взрослый рост в США и Европе варьирует от 142,0 до 146,8 см, с важным генетическим и этническим влиянием на рост в различных регионах. Родительский рост хорошо коррелирует со взрослым конечным ростом [825, 826], и международное исследование в 15 странах продемонстрировало очень сильную корреляцию между конечным ростом при СТ и

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

нормальной популяцией, с приблизительным дефицитом 20 см [822]. У девочек с СТ было выявлено несколько различных фаз роста [827, 828].

1. Легкая ЗВУР со средней массой тела 2800 г и средней длиной тела при рождении 48,3 см.
2. Медленный рост, отмечаемый во время раннего младенчества, и достижение −3 SDS к 3-летнему возрасту [829].
3. Задержанное начало «детской» фазы роста [26, 27, 830] и прогрессивное снижение скорости роста с 3 лет приблизительно до 14 лет, что приводит к дальнейшему отклонению от нормальных ростовых центильных кривых.
4. Пролонгированная фаза подросткового роста, характеризующаяся частичным возвратом к нормальному росту с последующей задержкой закрытия зон роста.

У этих девочек присутствует множество признаков скелетной дисплазии, таких как деформация Маделунга, и они имеют гаплонедостаточность по гену *SHOX*, локализованному в ПАР короткого плеча X-хромосомы [831]. Когда рост девочек с СТ сравнивается с ростом девочек с дисхондростеозом Лери–Вейлля, обусловленным делецией *SHOX*, оказывается, что дефект *SHOX* может отвечать приблизительно за 2/3 дефицита роста при СТ [832]. У девочек с СТ в детстве нормальное содержание ГР и ИФР. Сообщения о низком уровне ГР или ИФР либо обоих факторов у подростков, вероятно, обусловлены сывороточными концентрациями половых стероидов [833]. Во множестве исследований показано, что терапия ГР в состоянии увеличить краткосрочный рост и взрослый конечный рост [824, 834, 835]. Терапия ГР при СТ подробно освещена в этой главе далее.

Синдром Нунан. У пациентов с синдромом Нунан присутствуют постнатальная задержка роста, правосторонние сердечные аномалии (чаще всего пульмонарные клапанные аномалии), крыловидные складки шеи, низкий рост волос, птоз, девиация предплечий и деформация ушных раковин. Микропенис и крипторхизм бывают типичными симптомами, а половое созревание может быть задержано или не завершено. Задержка когнитивного развития различной степени присутствует приблизительно у 25–50% пациентов. Хотя при этом нарушении фенотипические характеристики аналогичны СТ, эти два состояния четко различаются [836, 837]. В связи с этим часто используемые термины «тернероподобный синдром» или «синдром Тернера у мальчиков» неточны. При синдроме Нунан половые хромосомы нормальные, а наследование имеет аутосомно-доминантный характер, хотя около 50% случаев спорадические. Синдром Нунан обусловлен гетерозиготной активирующей мутацией в генах белков пути RAS-MAPK, в том числе *PTPN11*, *SOS1*, *RAF1*, *KRAS* и *NRAS*, и приблизительно половина пациентов имеют мутации в гене *PTPN11* [838, 839]. Большую часть детства средняя скорость роста и прибавки массы тела соответствует значениям ниже 3-го центиля [840–842]. В основе низкорослости не лежат аномалии секреции ГР, хотя эндогенный синтез ГР может быть слегка снижен [842, 843]. Белковый продукт гена *PTPN11* является нерецепторной тирозинфосфатазой 2-го типа (SHP2). SHP2 дефосфорилирует JAK2, это предполагает, что причиной задержки роста при синдроме Нунан может быть резистентность к ГР вследствие усиленной активности SHP2 [844–846]. Однако SHP2 — положительный регулятор пути RAS-MAPK, и развитие синдрома Нунан вследствие активирующей мутации в этих белках данного сигнального пути предполагает, что нарушения сигналинга RAS-MAPK отвечают за соответствующий фенотип. Терапию ГР можно применять и в лечении пациентов с синдромом Нунан, имеющих низкий рост, что будет подробно освещено далее.

Синдром Прадера–Вилли (СПВ). При СПВ задержка роста может быть очевидна при рождении, но она более заметна в постнатальном периоде [847]. Этот синдром освещен в следующих разделах данной главы.

Другие синдромы. Другие синдромы, ассоциированные с умеренной или выраженной задержкой роста, включают синдром Блума, синдром Де Ланге, лепречаунизм,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

синдром Эллиса–ван Кревельда, синдром Аарскога, синдром Рубинстайна–Тейби, нанизм мулибрей*, синдром Дубовица, прогерию, синдром Коккейна и синдром Йохансона–Близзарда [848].

МАЛЕНЬКИЕ ДЛЯ ГЕСТАЦИОННОГО ВОЗРАСТА РАЗМЕРЫ

Исторически младенцы, рожденные с МРГВ, составляли гетерогенную группу с массой тела или ростом при рождении ниже 3, 5 или 10-го центиля для гестационного возраста в зависимости от исследования [35]. По мере того, как ростовые и метаболические последствия МРГВ были выявлены и охарактеризованы, в исследованиях стали использовать определение МРГВ, как длину или массу тела при рождении (или оба показателя), по крайней мере на 2 SD ниже средних показателей для гестационного возраста (обычно соответствует или ниже 2,3 центиля для популяции). Для описания этих младенцев попеременно использовали термины *ЗВУР* и МРГВ. Однако было выдвинуто предложение, так как ЗВУР подразумевает известный предшествующий процесс, зарезервировать этот термин для описания новорожденных, чей аномальный рост в пренатальном периоде был подтвержден внутриутробной оценкой роста и чье ограничение роста можно объяснить конкретной причиной [849]. Причина аномального роста более чем в 40% случаев остается неизвестной [850], известные причины перечислены в табл. 2.6. Точная оценка малыша с МРГВ зависит от точности определения гестационного возраста, а также от оценки длины или массы тела, что может быть сложно как в развитых, так и в развивающихся странах.

Таблица 2.6. Факторы, ассоциированные с рождением детей с малыми для гестационного возраста размерами

I. Истинные фетальные факторы
A. Хромосомные нарушения.
B. Синдромы.
1. Синдром Рассела–Сильвера (СРС).
2. Синдром Зекеля.
3. Прогерия.
4. Синдром Коккейна.
5. Синдром Блума.
6. Синдром Рубинстайна–Тейби.
II. Плацентарные аномалии
A. Аномальная имплантация плаценты.
B. Плацентарная сосудистая недостаточность, инфаркт.
C. Сосудистые мальформации.
III. Нарушения у матери
A. Нарушения питания.
B. Ограничения роста матки.
C. Сосудистые нарушения.
1. Артериальная гипертензия.
2. Токсикоз.
3. Тяжелый сахарный диабет.
D. Мальформации матки.
E. Воздействие токсикантов.
1. Курение.
2. Алкоголь.
3. Наркотики

Большинство младенцев с МРГВ демонстрируют ростовой скачок, позволяющий нивелировать дефицит роста (согласно определению, со скоростью роста больше средней для хронологического возраста и пола) к 2-летнему возрасту. Ростовой ска-

* Нанизм мулибрей (от англ. *mulibrey* — MUscle, LIver, BRain and EYes) — аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся фиброзной дисплазией трубчатых костей, тяжелыми нарушениями роста, гепатомегалией, кардиопатией, желтоватыми очагами на глазном дне, расширением желудочков мозга и J-образной формой турецкого седла. (*Примеч. редакции*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

чок происходит в течение первых 6 мес жизни приблизительно у 80% младенцев, рожденных с МРГВ [36]. Приблизительно у 10–15% детей, рожденных с МРГВ, сохраняется низкий, затухающий рост с постоянным дефицитом роста в детском и подростковом возрасте. У оставшихся 5–10% детей просходит более медленный ростовой скачок, достигая роста на 2SD ниже среднего в возрасте между 3 и 5 годами. Эти оценки варьируют в зависимости от дизайна исследования. В популяции тяжело пораженных младенцев с МРГВ, нуждавшихся в пребывании в неонатальном блоке интенсивной терапии, у 27% не было ростового скачка к возрасту 6 лет [851].

У маловесных недоношенных с нормальными для гестационного возраста размерами скачок роста происходит в первые 2 года жизни. Взрослый конечный рост у детей, рожденных с МРГВ, составляет от −0,8 до −0,9 SDS, средний дефицит от 3,6 до 4 см относительно семейного роста [852]. Рассчитано, что от 10 до 15% низкорослых детей, рожденных с МРГВ, составляют 20% всех низкорослых детей. В США 2,3% популяции соответствует определению МРГВ, то есть поражает приблизительно 1 из 43 новорожденных. В связи с этим дети с МРГВ имеют вероятность задержки роста в 5–7 раз больше, чем дети с нормальными для гестационного возраста размерами [35].

Нормальный рост плода зависит от комплекса взаимодействий организмов матери и плода, генетических факторов и факторов окружающей среды. Аномальный внутриутробный рост может быть результатом патологических процессов, затронувших плод, плаценту или организм беременной. Рост в длину начинается на раннем этапе развития плода, а набор массы — позднее [853]. Задержка роста в I триместре тесно ассоциирована с низкой массой тела и низкими значениями центилей для массы тела при рождении [854]. Поскольку существуют различные влияния на массу тела и длину в зависимости от фетального периода, когда патологический процесс оказывает воздействие, ЗВУР разделяют на симметричную и асимметричную. Симметричный тип ЗВУР бывает результатом катастрофы в начале беременности, часто вследствие фетальных генетических факторов или синдромов, врожденных инфекций или токсического воздействия. Асимметричная ЗВУР — результат воздействия на поздних сроках гестации, часто вследствие фетоплацентарной недостаточности. Исторически считали, что у детей с симметричной ЗВУР не бывает ростового скачка, а при асимметричной ЗВУР дети с нормальной окружностью головы и длиной и низкой массой тела обычно имеют хороший ростовой скачок в постнатальном периоде [853]. Однако исследования показали, что младенцы с асимметричной ЗВУР имеют худшие перинатальные исходы по сравнению с теми, у кого ЗВУР симметричная [855, 856], и что оба типа ограничения роста могут развиться во II триместре беременности [857, 858]. В связи с этим классификация ЗВУР, как и сам по себе термин *ЗВУР*, противоречивы.

Эндокринные причины отвечают за небольшую часть факторов, участвующих в формировании фетальных аномалий роста, но гормональные нарушения, ассоциированные с ограничением фетального или неонатального роста, проливают свет на эндокринные механизмы роста плода. Хотя ГР играет значимую роль в постнатальном росте, он менее важен для роста плода. Младенцы с неонатальным ДГР обычно ниже среднего роста на 0,5–1,5 SD и имеют чрезмерную массу тела для длины тела [859, 860]. Основной фактор, детерминирующий рост плода, — достаточное поступление питательных веществ, но также играют роль такие факторы роста, как инсулин, ИФР-1 и ИФР-2. Дефекты секреции или действия инсулина ассоциированы с нарушенным ростом плода [853]. Врожденные нарушения секреции инсулина, например дефицит глюкокиназы [861] или агенезия поджелудочной железы [862], ассоциированы с тяжелой ЗВУР. Лепречаунизм обусловлен дефектами рецептора инсулина и ассоциирован с тяжелой инсулинорезистентностью и ЗВУР [26]. В первом случае делеции гена ИФР-1 была выявлена выраженная внутриутробная задержка роста [216, 566]. О полиморфизме гена *IGF1* также сообщают в ассоциации с ЗВУР [216, 863, 864].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Новорожденные с МРГВ демонстрируют гормональные особенности, соответствующие нечувствительности к ГР, ИФР-1 и инсулину. У новорожденных с ЗВУР содержание ГР повышено [865], а уровни ИФР-1 и ИФРСБ3 низкие [114, 865–868]. Сообщают, что концентрации ИФРСБ1 и ИФРСБ2 выше у младенцев с нормальными для своего гестационного возраста размерами [235], эту особенность отмечают у пациентов с инсулинорезистентностью. Аналогичные принципы развития обнаружены на первой неделе жизни после тяжелого внутриутробного нарушения питания [869]. Лечение экзогенным ГР незначительно либо никак не влияет на рост, состав тела и энергетический обмен [870, 871] в неонатальном периоде. У большинства младенцев с МРГВ нормализация уровней ГР, ИФР-1 и ИФРСБ3 происходит к возрасту 3 мес с нормальным ответом на тесты со стимуляцией ГР в детском возрасте [872]. При оценке спонтанной секреции ГР у детей с МРГВ была отмечена высокая частота импульсов со сниженной пульсовой амплитудой и истинно повышенным содержанием ГР [873–875]. Сывороточная концентрация ИФР-1 у детей с низкорослостью, рожденных с МРГВ, немного, но значимо ниже, чем у детей с ростовым скачком [872, 873, 875].

У детей с МРГВ, имеющих выраженный набор массы тела в течение первых лет жизни, в более позднем детстве могут развиться эндокринные нарушения, включающие преждевременное адренархе, инсулинорезистентность, СПКЯ и сниженный ростовой скачок [876]. Эта подгруппа детей с МРГВ имеет повышенный риск артериальной гипертензии, сахарного диабета в старшем возрасте и сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшей жизни [877, 878]. Это согласуется с гипотезой Баркера (Barker), которая утверждает, что метаболические ответы плода питательно врождебному внутриматочному окружению могут приводить к нехорошим внематочным последствиям [877, 879]. Эти проблемы не встречаются у детей, рожденных с МРГВ, без ростового скачка, хотя у них описана инсулинорезистентность [880]. Связан факт МРГВ с этими нарушениями или является симптомом лежащего в основе врожденного метаболического нарушения — пока неизвестно.

СРС был независимо описан Расселом (Russell) [881] и Сильвером (Silver) [882]. Находки включали ЗВУР с постнатальной задержкой роста, врожденную гемигипертрофию и маленькое треугольное лицо [883]. Другие неспецифические проявления включают клинодактилию, позднее закрытие родничка, задержку костного возраста и ППС [884–886]. Взрослые имеют низкий рост, приблизительно на 4 SD ниже среднего [883]. Заболеваемость составляет от 1 на 50 000 до 1 на 100 000 живых новорожденных. Эндогенная секреция ГР у детей с СРС в препубертатном возрасте аналогична наблюдаемой у других низкорослых детей с ЗВУР и меньше, чем у низкорослых детей, рожденных с нормальными для гестационного возраста размерами [873, 887]. Материнская ународительская дисомия хромосомы 7 присутствует в 7–10% случаев [883, 888]. Хотя на хромосоме 7 существует ряд импринтинговых генов и факторов, участвующих в росте и развитии, в огромном количестве исследований не выявлено никаких мутаций в генах-кандидатах. Ген на хромосоме 7p, *GRB10*, участвует в регуляции сигналинга рецептора инсулина и ИФР-1 и преимущественно экспрессируется с материнского аллеля. Потеря материнского аллеля приводит к избыточному росту плода и плаценты [888, 889]. Мутации, которые могли бы привести к повышенной экспрессии *GRB10*, у пациентов с СРС не обнаружены.

У некоторых пациентов с СРС присутствует дупликация материнского аллеля региона 11p15 [890]. Дупликация отцовского аллеля в этом регионе ассоциирована с СБВ и повышенной экспрессией ИФР-2. Регион 11p15 содержит два региона контроля импринтинга (ICR — от англ. *imprinting control regions*), ICR1 и ICR2 (рис. 2.38). ICR1 включает гены *IGF2* и *H19*. Некодирующий ген *H19* находится дальше по ходу транскрипции от *IGF2* и подвергается оппозиционному импринтингу, означающему, что экспрессируется только материнский аллель, а отцовский аллель неактивен.

https://t.me/medicina_free

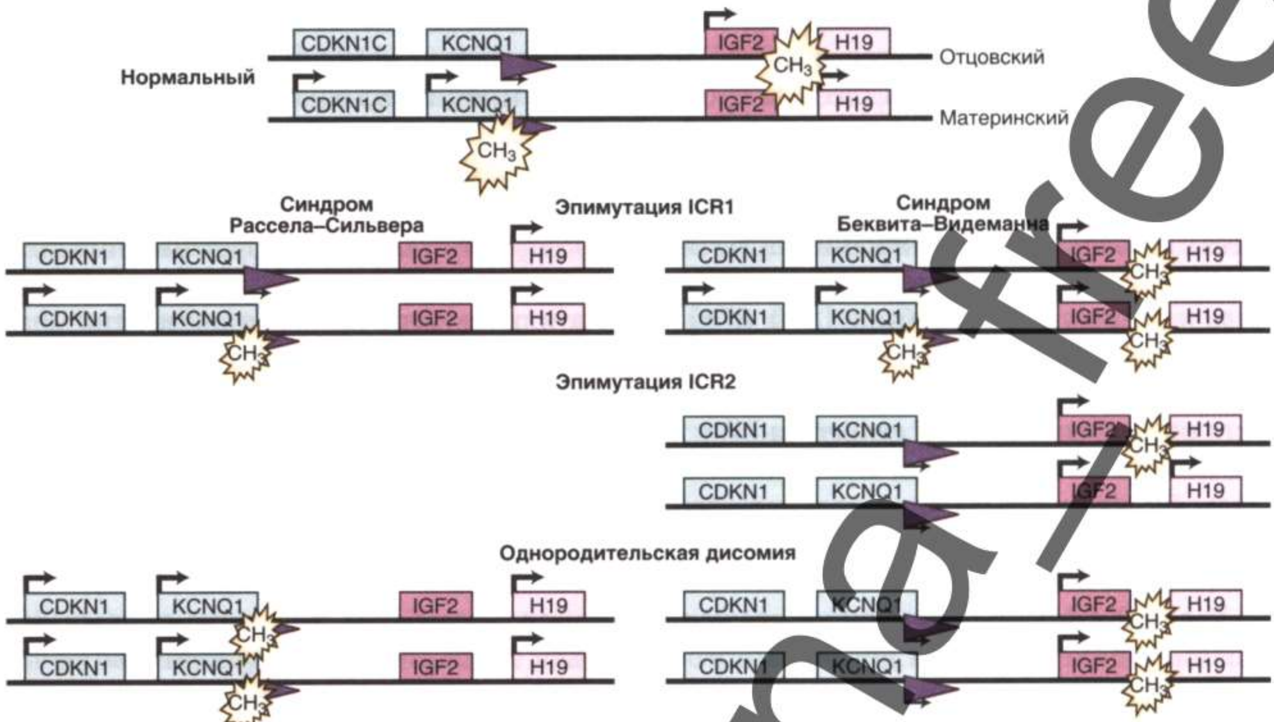


Рис. 2.38. Схематичное представление региона 11p15 и эпигенетических мутаций, ассоциированных с синдромами Рассела–Сильвера и Беквита–Видеманна. Красный и розовый прямоугольники представляют гены региона импринтингового контроля 1 (*ICR1*), а зеленые прямоугольники — гены *ICR2*. Стрелка показывает наличие транскрипции гена. Темные треугольники демонстрируют антисмысловые транскрипты, которые могут подавлять транскрипцию генов *ICR2*. При метилировании (представлено как CH_3) транскрипты не могут сформироваться, разрешая транскрипцию генов *ICR2* и реципрокное подавление транскрипции генов, расположенных дальше по ходу транскрипции (то есть *IGF2*). [Адаптировано из Eggerman T. Silver–Russell и Beckwith–Weidemann syndromes: opposite (epi)mutations in 11p15 result in opposite clinical pictures // Horm. Res. 2009. Vol. 71 (Suppl. 2). P. 30–35]

Промоторы генов *IGF2* и *H19* имеют ряд энхансеров, воздействующих на оба гена. На отцовском аллеле промоторный регион *H19* метилируется, поэтому инактивируется [176]. Раньше по ходу транскрипции промоторных регионов *H19* и *IGF2* располагается отцовский метилируемый регион, предотвращающий связывание CTCF, позволяя энхансерам воздействовать на промотор *IGF2* для активации транскрипции [177]. На материнской хромосоме этот регион не метилируется, позволяя CTCF связываться и предотвращать транскрипцию [178]. В этом регионе ICR1 мутации, приводящие к недостаточному метилированию промоторного региона *H19*, были описаны приблизительно у 40% пациентов с СРС [891]. И наоборот, повышенное метилирование региона ICR1 ассоциировано с СБВ. Разрушение ICR2 также описано при СБВ (изложено далее), а не при СРС. Сниженная экспрессия *IGF2* была продемонстрирована в фибробластах у пациентов с СРС *in vitro* [891], но сывороточный уровень ИФР-2 у пациентов с СРС нормальный [892]. Мыши с нулевой мутацией ИФР-2 имеют пренатальную задержку роста, но нормальный постнатальный рост. Каким образом сниженная секреция ИФР-2 влияет на задержку роста при СРС — до сих пор остается неясным.

МАТЕРИНСКИЕ И ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ

Материнские факторы и плацентарная недостаточность могут нарушить рост плода и, вероятно, отвечают за большинство случаев асимметричной ЗВУР. Питание беременной — серьезный фактор, вносящий вклад в рост плода и ребенка в течение первого года жизни [893]. Задержка роста плода может быть результатом употребления алкоголя [894], кокаина [895], марихуаны [895], табака [896] во время беременности.

https://t.me/medicina_free

Механизмы обусловленной этими веществами задержки роста неясны, но могут включать вазоконстрикцию сосудов матки и сосудистую недостаточность, отслойку плаценты или преждевременный разрыв плодных оболочек. Материнская окружающая гормональная среда подвергается влиянию плацентарных гормонов и пептидов. Материнский ИФР-1 влияет на плацентарное соединение плода с матерью и может облегчать транспорт нутриентов к плоду. Обнаружено, что содержание ИФР-1 у беременной коррелирует с ростом плода [897, 898]. Повышенную концентрацию свободного ИФР-1 обнаруживают у человека во время нормальной беременности [899].

Плацента выполняет различные функции, в том числе транспорт нутриентов, кислорода и отходов, а также синтез гормонов. Она потребляет кислород и глюкозу, приносимую маточным кровотоком. Плацентарный ГР влияет на синтез материнского ИФР, который, в свою очередь, влияет на функции плаценты. Женщина с ДГР вследствие мутации *PIT1* имела нормальное содержание плацентарного ГР и ИФР-1, демонстрируя независимый синтез ГР и ИФР-1 плацентой [900]. Плацентарный лактоген человека служит важным регулятором метаболизма глюкозы, аминокислот и липидов у беременной, внося вклад в транспортировку нутриентов к плоду. Повреждение плаценты в результате сосудистого заболевания, инфекции или истинной аномалии синцитиотрофобластов может нарушать эти важные функции. Иногда исследование плаценты может давать информацию о причине задержки роста плода.

X-связанный гомеобокс-ген *ESX1*, определяемый только в экстраэмбриональных тканях и тестикулах человека, служит хромосомно-импринтинговым регулятором плацентарного морфогенеза [901–903]. Мыши с гетерозиготными и гомозиготными мутациями рождаются на 20% мельче нормальных и имеют впоследствии большую отечную плаценту [901]. Пограничная материнско-фетальная сосудистая сеть имеет аномальное строение, вероятно, вследствие задержки роста.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ УСКОРЕННОГО РОСТА

Хотя по определению детей выше 2 SD существует столько же, сколько детей с ростом на 2 SD ниже среднего, высокий рост как основная жалоба при обращении встречается в эндокринной практике значительно реже. Несмотря на это, важно выявлять клинические ситуации, в которых высокий или ускоренный рост дает предпосылки для понимания лежащей в основе патологии (табл. 2.7).

Таблица 2.7. Дифференциальная диагностика избыточного роста

Избыточный рост плода
• Материнский сахарный диабет. • Церебральный гигантизм (синдром Сотоса). • Синдром Уивера. • СБВ. • Другие синдромы с избытком ИФР-2
Постнатальный избыточный рост, ведущий к высокорослости в детстве
• Семейная (конституциональная) высокорослость. • Церебральный гигантизм. • СБВ. • Экзогенное ожирение. • Избыточная секреция ГР (аденома гипофиза с гигантизмом). • Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта или множественная эндокринная неоплазия, ассоциированная с избыточной секрецией ГР. • ППС. • Синдром Марфана. • Синдром Кляйнфельтера (кариотип XXY). • Синдром Уивера. • Синдром хрупкой X-хромосомы.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

• Гомоцистинурия. • Кариотип XYY. • Гипертиреоз
Постнатальный избыток роста, ведущий к высокому росту во взрослом возрасте
• Семейная (конституциональная) высокорослость. • Дефицит андрогенов или эстрогенов/нечувствительность к эстрогенам у мужчин. • Тестикулярная феминизация. • Избыточная секреция ГР. • Синдром Марфана. • Синдром Кляйнфелтера (кариотип XXY). • Кариотип XYY

Избыточный рост плода

Материнский сахарный диабет — наиболее распространенная причина рождения младенца большого для гестационного возраста размера, который определяют как длину и массу тела больше 90-го центиля для гестационного возраста. Даже при отсутствии клинических проявлений и отягощенности семейного анамнеза при рождении слишком крупного младенца необходимо провести обследование для исключения материнского или гестационного диабета. Два относительно редких синдрома — синдром Сотоса и СБВ, могут также быть причиной рождения детей с большим для гестационного возраста размером.

СИНДРОМ СОТОСА

У детей с церебральным гигантизмом (синдромом Сотоса) длина и масса тела при рождении обычно выше 90-го центиля [904–906]. Клинические характеристики также включают выдающийся лоб, долихоцефалию, макроцефалию, высокое готическое нёбо, гипертелоризм с необычно раскосыми глазами, выдающиеся уши, челюсть и подбородок, большие кисти стопы с утолщением подкожных тканей, задержку когнитивного развития и моторное нарушение координации. Дети продолжают ускоренно расти в течение детства, но половое созревание обычно приходится на ранние сроки, вызывая преждевременное закрытие эпифизов. В связи с этим большинство детей с синдромом Сотоса имеют конечный рост в пределах нормального диапазона [906]. Секреция ГР и содержание ИФР-1 в сыворотке крови нормальные, и никаких специфических причин избыточного роста не выявлено. Около 80% таких пациентов имеют мутации с потерей функции гена *NSD1*, продукт которого — локализованный в ядре основной транскрипционный фактор [907].

СИНДРОМ БЕКВИТА–ВИДЕМАННА

СБВ — наиболее распространенное состояние среди нарушений с избыточным ростом (1 на каждые 13 700 живых новорожденных), группы состояний, ассоциированных с избыточным соматическим и специфическим органным ростом. Он характеризуется макросомией плода с омфалоцеле [908] и другими клиническими проявлениями, вторичными на фоне органомегалии, такими как макроглоссия, медуллярная гиперплазия почек и неонатальная гипогликемия вследствие гиперплазии островковых клеток [909]. Избыточный рост в детстве ведет к раннему половому созреванию и раннему закрытию зон роста, а в результате — к нормальному взрослому росту [910].

С помощью различных методов доказано, что СБВ ассоциирован с потерей импринтинга в генах на хромосоме 11p15.5, в местоположении гена *IGF2* (см. рис. 2.38). В нормальных условия экспрессируется ген *IGF2* отцовского происхождения, а унаследованный от матери ген неактивен, как было подробно описано в этой главе ранее.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

СБВ ассоциирован с унипародительской дисомией или дупликацией отцовского региона 11p15 и последующей избыточной экспрессией гена *IGF2* [911]. Регион ICR1 на 11p15 содержит гены *IGF2* и *H19*. Некодирующий ген *H19* расположен дальше по ходу транскрипции от *IGF2* и оппозиционно подвержен импринтингу. Промоторы генов *IGF2* и *H19* делят ряд энхансеров, которые действуют на каждый ген. На отцовском аллеле метилируется промоторный регион *H19*, поэтому он инактивируется [176]. Раньше по ходу транскрипции *H19* и промоторного региона *IGF2* расположен отцовский метилируемый регион, предотвращающий связывание CTCF, позволяющий энхансерам действовать на промотор *IGF2* для активации транскрипции [177]. На материнской хромосоме этот регион не метилируется, позволяя CTCF связываться и предотвращать транскрипцию [178]. Гиперметилирование промоторного региона *H19* с потерей импринтинга в результате и биаллельной экспрессией ИФР-2 было ассоциировано с СБВ менее чем в 10% случаев [182, 912]. У пациентов с СБВ идентифицированы точечные мутации в регионе ICR1. Эти мутации нарушают связывание транскрипционных факторов OCT (октамера) с регионом, ведущим к гиперметилированию промотора [913]. Гипометилирование этого региона ассоциировано с СРС, синдром ассоциирован с пре- и постнатальной задержкой роста (см. более раннее обсуждение).

ICR2, расположенный на 5' от *ICR1*, содержит гены ингибитора циклин-зависимой киназы 1С (*CDKN1C*) и члена семейства калиевых каналов KQT1 (*KCNQ1*), которые среди прочих подвергаются метилированию на материнском аллеле. С этими двумя связан генами антисмысловой транскрипт с отцовской экспрессией, которая может подавлять транскрипцию. Считают, что этот кластер генов находится в состоянии «соревнования по экспрессии» с кластером *IGF2/H19* [914]. До 25% семейных случаев СБВ ассоциировано с мутациями гена *CDKN1C* или *KCNQ1* [915], но спорный вопрос, происходит ли на самом деле потеря импринтинга гена *IGF2* при большинстве этих мутаций. Четыре ребенка с соматическим избыточным ростом и диагностическими критериями СБВ имели повышенную экспрессию гена *IGF2* [916]. Кроме этого, мутации в гене *GPC3*, кодирующем нейтрализующий мембранозный рецептор ИФР-2, приводят к развитию синдрома избыточного роста Симпсона–Голаби–Бемеля [917, 918].

Постнатальный избыточный рост

Как и в случае с низкорослыми детьми, пересечение ростовых центилей между младенческим периодом и началом полового созревания считают показанием для дальнейшего обследования, так возможна серьезная патология, лежащая в основе изменений роста. Как и при низкорослости, дети с высоким ростом должны проходить обследование в соответствии с семейными особенностями роста и полового развития.

Высокорослость

Секреция ГР и содержание ИФР-1 и ИФРСБ3 при семейной высокорослости часто соответствуют высоким нормальным значениям [919]. Таубер (Tauber) и соавт. [920] разделили 65 детей с семейной высокорослостью на подгруппу с высоким уровнем секреции ГР и частыми секреторными импульсами и подгруппу с более низким уровнем секреции ГР и более редкими эпизодическими импульсами. Концентрации ИФР-1 были выше среди тех, у кого синтезировалось больше ГР, и нормальными в группе с низким содержанием ГР. Авторы сделали выводы, что потенциальной причиной семейной высокорослости может быть и повышенная секреция ГР, и бóльшая эффективность вызванного ГР синтеза ИФР-1.

Высокорослость также бывает проявлением некоторых синдромов. Синдром Марфана — аутосомно-доминантное нарушение метаболизма коллагена, характе-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ризуется гипермобильностью суставов, подвывихом хрусталиков, кифосколиозом, расслаивающей аневризмой аорты и тонкими длинными костями, которые приводят к арахнодактилии и умеренной высокорослости. Это состояние обусловлено мутациями в гене фибриллина-1 (*FBN1*). Аномальные мономеры FBN1 мутантного гена нарушают нормальную агрегацию FBN1, нарушая формирование микрофибрилл. Гомоцистинурия — аутосомно-рецессивное состояние, фенотипически напоминающее синдром Марфана, но у пациентов также выявляют когнитивные нарушения. Высокорослость была отмечена у пациентов с семейной резистентностью к АКТГ вследствие дефекта рецептора АКТГ [921].

Эффект дозы гена *SHOX* может приводить к высокорослости [922]. У женщин с тремя копиями гена *SHOX* и дисгенезией гонад взрослый рост составляет от +2 до +2,9 SDS [923]. У женщин с кариотипом 47,XXX средний конечный рост на 5–10 см выше, чем среднепопуляционные значения, и мужчины с кариотипом 47,XXY (синдром Кляйнфелтера) приблизительно на 3,5 см выше среднепопуляционного роста [30, 924]. Мужчины с кариотипом XYY могут также иметь умеренно высокий рост. Кроме эффектов SHOX, при этих синдромах на созревание скелета и конечный рост может влиять вариабельный уровень синтеза эстрогенов [25].

Отсутствие или незавершение полового созревания может приводить к продолжению роста во взрослой жизни, что ведет к формированию высокорослости и характерного евнухоидного сложения. Описание высокого роста с открытыми эпифизами в результате мутаций эстрогенового рецептора или дефицита ароматаз [22, 23, 925] подчеркивает фундаментальную роль эстрогенов в закрытии зон роста и завершении нормального скелетного роста.

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение обычно ассоциировано с ускоренным ростом скелета и ранним наступлением полового созревания [926]. Быстрый ранний постнатальный набор массы тела был ассоциирован с более высоким ростом в возрасте 8 лет по сравнению с предполагаемым на основании среднеродительского целевого роста [927]. Другие исследователи показали, что ранний постнатальный рост ассоциирован с нарушением темпов развития, а также внезапным набором массы тела в середине детства, он оказывает незначительное влияние на траекторию роста [928]. Пациенты с ожирением имеют тенденцию в целом к сниженному синтезу ГР, но нормальному или высокому уровню БСГР, а содержание ИФР-1, вероятно, отвечает за поддержание адекватной или ускоренной скорости линейного роста. Костный возраст обычно умеренно опережает норму, в связи с чем половое созревание и закрытие зон роста происходят рано, и взрослый рост оказывается нормальным. Эта ассоциация между ожирением и быстрым ростом настолько характерна, что ребенка с ожирением и задержкой роста всегда обследуют на наличие патологии, такой как гипотиреоз, ДГР, синдром Кушинга или СПВ.

ОПУХОЛИ

Гипофизарный гигантизм — редкое состояние, аналогичное акромегалии у взрослых [929–931]. Опухоли гипофиза, секретирующие ГР, обычно бывают эозинофильными или хромофобными аденомами. Их причина неясна, хотя многие — следствие соматических мутаций, которые создают конституционально активированные G-белки со сниженной ГТФ-активностью [932]. Повышение содержания внутриклеточной цАМФ в гипофизе в результате приводит к повышению секреции ГР. Опухоли соматотрофов с избыточной секрецией ГР возможны при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта, который обусловлен мутациями в результате конститутивной активации G-белков [933, 934]. О ГР-секретирующих опухолях также сообщают при множественной эндокринной неоплазии и в связи с нейрофиброматозом и туберозным склерозом [935].

https://t.me/medicina_free

Избыток ГР, развивающийся до закрытия зон роста, приводит к быстрому росту и достижению взрослого роста выше ожидаемого потенциала. Когда гиперсекреция ГР сопровождается дефицитом гонадотропинов, ускоренный линейный рост может персистировать десятилетиями, как в случае с гигантом Элтоном, достигшим роста 280 см к моменту своей гибели в 1920-х годах [936]. Возможны также проявления, типичные для акромегалии: отечность мягких тканей, увеличение носа, ушей и нижней челюсти с огрубением черт лица, выраженное увеличение размеров кистей и стоп, обильное потоотделение, галакторея и нарушение менструального цикла.

НАБЛЮДЕНИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ АНОМАЛИЯХ РОСТА

Клиническое наблюдение при задержке роста

Наиболее важным параметром при оценке детей с задержкой роста служит тщательное клиническое обследование, включающее точные повторные измерения роста и его скорости. Диагноз задержки роста устанавливают, когда длина тела или рост ребенка оказываются ниже нормального диапазона (<3-го центиля), скорость роста субнормальная (на основании измерений роста или длины тела, которые пересекают центильные кривые на графике роста, или при годовой скорости роста ниже 3-го центиля для данного возраста) или рост ребенка ниже диапазона, ожидаемого на основании родительского роста. Чтобы расти по 3-му центилю роста, ребенок должен поддерживать скорость роста, соответствующую 25-му центилю для своего возраста [937]. В связи с этим скорость роста ниже 25-го центиля у низкорослого ребенка предполагает аномальный рост. Однако в связи с большой вероятностью ошибки при измерении скорости роста по сравнению с измерением роста [938] единичное измерение скорости роста ниже 25-го центиля для данного возраста, даже на основании данных роста за год, не может полностью исключить аномалии роста у низкорослого ребенка [938].

ГР служит относительно менее важным ростовым фактором в пренатальном периоде по сравнению с его ролью в постнатальном периоде. Однако ГР все же влияет на пренатальный рост, поэтому, хотя у многих из этих детей массо-ростовые показатели находятся в пределах нормы, средние размеры новорожденного с врожденным ДГР снижены, средняя длина тела при рождении составляет −1,3 SDS, масса тела при рождении −1,0 SDS [939]. Скорость роста в течение первого года в среднем составляет −2 SD, поэтому более половины подобных младенцев имеют длину тела более чем на 2 SD ниже среднего в возрасте 1 года [939].

В табл. 2.8 представлен алгоритм обследования ребенка с задержкой роста. Хотя ростовая кривая 1/3 младенцев пересечет ростовые центили по направлению вниз (освещено ранее), это считают нормальным только для относительно крупных младенцев, рожденных у некрупных родителей, или у тех, чей рост соответствует особенностям КЗРР (см. обсуждение далее). В остальных случаях детей, чьи показатели пересекают вниз центильную ростовую кривую, необходимо обследовать так же, как других детей с субнормальной скоростью роста.

Таблица 2.8. Клиническое и биохимическое обследование при задержке роста: оценка оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1

Шаг 1. Определение риска синдрома дефицита ИФР
Антропометрические аномалии • Тяжелая задержка роста (SDS роста <−3 SD). • Тяжелое замедление роста: – рост <−2 SD и скорость роста <−1,0 SD боле чем 2 года; – рост <−1,5 SD и скорость роста <−1,5 SD более чем 2 года.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Факторы риска
• Опухоль головного мозга, краниальное облучение, задокументированное органическое поражение или врожденная гипоталамо-гипофизарная аномалия. • Случайная находка гипоталамо-гипофизарной аномалии при МРТ. • Если присутствует что-либо из перечисленного, перейти к шагу 2, если нет, клиническое наблюдение и возврат к шагу 1 через 6 мес
Шаг 2. Скрининг дефицита ИФР и других заболеваний
А. Назначить лабораторные исследования, включающие костный возраст, свободный T_4, ТТГ, кариотипирование (для пациенток женского пола) и неэндокринологическое обследование; при наличии показаний вернуться к педиатру, оказывающему медицинскую помощь первого уровня, и лечить соответствующим образом диагностированные состояния. Б. Назначить исследование уровня ИФР-1 и ИФРСБ3. • Если содержание ИФР-1 и ИФРСБ3 выше –1 SD, клиническое наблюдение и возврат к шагу 1 через 6 мес. • Если содержание ИФР-1 и ИФРСБ3 ниже –2 SD, перейти к шагу 4. При выявлении аномалий во время МРТ возможно проведение тестов с провокацией ГР (см. табл. 1.11). • В остальных случаях перейти к шагу 3. Если это пациент с задержкой полового созревания, назначить терапию половыми стероидами до шага 3
Шаг 3. Тестирование секреции ГР
• Этот шаг можно пропустить, если выявлены явный фактор риска ДГР и тяжелый дефицит ИФР. • Проведение двух из следующих тестов на стимуляцию ГР (если необходимо, с предварительной терапией эстрогенами) (см. табл. 1.9): – Клонидин. – Аргинин. – Инсулин. – Глюкагон. – Леводопа. – Пропранолол. • Если все показатели ГР ниже 10 нг/мл, перейти к шагу 4. • Если пик ГР >15 нг/мл, провести исследование БСГР; если уровень БСГР <–2 SD, назначить тест на генерацию ИФР, и при аномальном результате — лечение ИФР. • Если пик ГР >15 нг/мл, а БСГР в норме; клиническое наблюдение и возврат к шагу 1 через 6 мес. • Если пик ГР между 10 и 15 нг/мл, возврат к шагу 1 через 6 мес. • Если пик ГР между 10 и 15 нг/мл, возврат к шагу 2 через 6 мес
Шаг 4. Исследование гипофиза
• Провести МРТ, с особым вниманием обратить на гипоталамо-гипофизарную анатомию. • Исследование гипоталамо-гипофизарной оси, если еще не проведено (стимуляция кортикотропин-рилизинг-гормона при проведении теста толерантности к инсулину), и назначение заместительной терапии кортизолом в соответствии с необходимостью (нужно при наличии аномалий по данным МРТ). • Провести молекулярно-генетическое исследование ГР, рецептора ГР или рецептора РГГР и других потенциальных генетических дефектов (см. рис. 2.2)
Шаг 5. Лечение для улучшения роста
• Начать терапию ГР в необходимой дозе. • При подозрении на нечувствительность к ГР назначить терапию ИФР, если это возможно. • Регулярно отслеживать параметры роста, ИФР-1 и ИФРСБ3, наряду с комплаентностью и безопасностью (см. табл. 2.14). • Секрецию ГР следует повторно оценить при окончании роста в соответствии с протоколами оценки ГР у взрослых

https://t.me/medicina_free

АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

В предыдущих разделах данной главы освещено много причин задержки роста, связанных с заболеваниями. Паттерн роста, при котором набор массы тела нарушен до линейного роста или при котором нарушение набора массы тела более выражено по сравнению с прибавкой длины тела/роста, предполагает нарушение питания, например неадекватное потребление, мальабсорбция или режим с повышенными энергетическими потребностями. Негормональные причины задержки роста следует искать на основании данных, полученных при внимательном сборе анамнеза и физикальном обследовании. Кроме этого, внимательная оценка кривой роста в контексте семейного анамнеза помогает предположить нормальный вариант динамики роста, факт пересечения перцентильных линий в младенчестве, семейная низкорослость или КЗРР. В таких случаях необходимо лишь тщательное наблюдение. 1/3 младенцев имеют ростовые показатели, пересекающие вниз центили на ростовой кривой, и 3% детей имеют длину тела/рост ниже 3-го центиля. У большинства из этих детей нет заболеваний или нарушений роста, что подтверждается нормальной скоростью роста при длительном наблюдении.

При физикальном обследовании необходимо искать проявления лежащего в основе органоспецифичного или системного заболевания. Следует обратить внимание на характерные черты, специфичные для нарушений роста, например находки, позволяющие заподозрить генетическую патологию, такую как синдром Нунан, СРС или СТ. Кроме этого, следует оценивать пропорции тела, так как наличие скелетной диспропорции предполагает скелетную дисплазию.

Данные анамнеза и осмотра могут указывать на повышенную вероятность ДГР (табл. 2.9). Наличие микропениса у новорожденного мальчика должно всегда вести

Таблица 2.9. Ключевые данные анамнеза и находки при физикальном обследовании, предполагающие диагноз «дефицит гормона роста»*

Находки, предполагающие диагноз ДГР
У новорожденных
• Гипогликемия. • Затянувшаяся желтуха. • Гепатит. • Микроцефалия. • Травматичные роды
У ребенка с низкорослостью или нарушением роста
• Краниальное облучение. • Травма головы или инфекция ЦНС. • Близкородственный брат или больной член семьи. • Аномалии краниофасциальной срединной линии
Находки, предполагающие срочное обследование для выявления ДГР
У ребенка с низкорослостью
• Симптомы внутричерепной патологии. • Неонатальные симптомы и признаки ДГР. • Антропометрические находки. – Тяжелая задержка роста (<–3 SD). – Рост <–2 SD и скорость роста более 1 года <–1 SD. – Снижение SD роста на >0,5 за 1 год у детей >2 лет. – Скорость роста ниже –2 SD более 1 года. – Скорость роста на >1,5 SD ниже обычной скорости роста в течение 2 лет. • Симптомы множественного дефицита гормонов гипофиза

* The Growth Hormone Research Society 2000 Criteria.

Примечание. Из Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH research society // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 3990–3993.

https://t.me/medicina_free

к исследованию оси ГР/ИФР-1. Нистагм, свидетельствующий о слепоте в неонатальном периоде, позволяет предположить гипопитуитаризм вследствие его ассоциации с гипоплазией зрительного нерва при синдроме септооптической дисплазии. Наличие в анамнезе срединных дефектов, таких как расщелина губы или нёба [940], единственный центральный резец увеличивают вероятность гипопитуитаризма. Необъяснимая неонатальная гипогликемия, гепатит и затяжная желтуха должны подтолкнуть к исследованию функции гипофиза. Старшие дети с ДГР имеют менее нарушенную прибавку массы тела, чем роста, что приводит к увеличению массы тела относительно роста, их часто описывают как имеющих вид «херувима». Избыток массы тела относительно роста при задержке роста может быть одним из проявлений гипотиреоза. При очень выраженной прибавке массы тела необходимо рассматривать синдром Кушинга. (Однако, ускорение линейного роста с избыточной прибавкой массы тела не согласуется с синдромом Кушинга.) Таким образом, ДГР следует подозревать у детей с известной или подозреваемой патологией ЦНС (например, опухоль, предшествующее облучение ЦНС, мальформации, инфекции, травма) или с задокументированным дефицитом ТТГ, АКТГ, антидиуретического гормона или гонадотропина.

Лабораторные исследования

Если анамнез и физикальное обследование не позволяют предположить специфичное нарушение, ставшее причиной задержки роста, а паттерн роста и семейный анамнез не дают возможности с уверенностью утверждать, что рост ребенка представляет собой вариант нормального, необходимо провести лабораторные исследования. Во многих случаях тестирование не выявляет аномалий, в результате чего приходят к выводу, что у ребенка нормальный вариант роста, или он попадает в группу ИЗР. Лабораторные исследования можно разделить на скрининговые для поиска нарушений за пределами оси ГР/ИФР и исследования, изучающие состояние этой оси.

СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

Поскольку многие болезни могут приводить к задержке роста, как до видимого дебюта, так и при отсутствии других признаков и симптомов, необходимо проводить скрининг этих состояний у детей с нарушением роста. Развернутая формула крови нужна для поиска анемии, хронической инфекции и воспаления. Развернутое биохимическое исследование крови выявляет «немые» болезни почек (включая почечный тубулярный ацидоз), болезни печени и нарушения кальций-фосфорного обмена. Скорость оседания эритроцитов используют для выявления нарушений, включающих хроническое воспаление, таких как бессимптомный ювенильный идиопатический артрит и воспалительные заболевания кишечника. Анализ мочи проводят, чтобы исключить болезнь почек и хроническую инфекцию мочевыводящих путей. Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (и общий сывороточный IgA) определяют для скрининга на целиакию. Девочкам, у которых никаких других причин задержки роста не обнаружено, следует проводить исследование кариотипа для исключения СТ. Это делают, даже если отсутствуют другие физические черты СТ, так как задержка роста может быть единственным явным проявлением, в частности при значительном мозаицизме.

У детей с задержкой роста следует проводить скрининг гипотиреоза. В связи с важностью тиреоидных гормонов для развития мозга у малышей возможность этого заболевания необходимо рассматривать при обследовании ребенка с задержкой роста сразу, чтобы быстро начать лечение гипотиреоза при его выявлении. Кроме этого, гипотиреоз приводит к снижению уровня ИФР-1 и к сниженной концентрации ГР при проведении провокационных тестов [941–943]. В связи с этим до обследования на ДГР необходимо удостовериться, что тиреоидная функция нормальна. Определяют

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ТТГ, так как он служит наиболее чувствительным индикатором первичного гипотиреоза. Однако центральный гипотиреоз стоит также учитывать как возможную причину задержки роста у детей, поэтому необходимо также определять уровень T_4.

Костный возраст. После неонатального периода при обследовании детей с нарушениями роста может быть полезным определение костного возраста. Рентгенограммы левой кисти с запястьем обычно используют для сравнения с опубликованными стандартами Гройлиха (Greulich) и Пайля (Pyle) [944]. Альтернативный метод оценки костного возраста по рентгенограммам левой кисти включает систему баллов за определяемые стадии развития каждой из 20 конкретных костей [945], методики, которая была адаптирована для компьютерной оценки [946, 947]. Используют левую кисть, так как выполнение рентгенограммы всего скелета утомительно и дорого, а также подвергает пациента избыточному облучению. Однако кисть не вносит вклад в рост человека, и точное исследование ростового потенциала может требовать выполнения рентгенограмм ног и позвоночника.

Хотя результаты исследования костного возраста не выявляют специфический диагноз у ребенка с нарушением роста, их можно использовать для соотнесения роста ребенка в соответствии с группами диагнозов. Нарушения роста, обусловленные заболеванием или гормональным нарушением (например, болезнью почек, нарушением питания, избытком глюкокортикоидов), ассоциированы с задержкой костного возраста — это означает, что костный возраст меньше, чем хронологический возраст ребенка. Аналогичным образом гипотиреоз и ДГР ассоциированы с задержкой костного возраста. Если низкий рост — проявление патологического состояния, костный возраст может находиться в пределах нормы для хронологического возраста. Это типично для генетических нарушений, таких как СТ, синдром Нунан и СРС, а также для семейной низкорослости. При КЗРР костный возраст отстает в соответствии с будущей задержкой полового созревания и поздним закрытием зон роста. Учитывая отсутствие точных диагностических лабораторных тестов для ДГР, отсутствие отставания костного возраста свидетельствует против этого диагноза. С другой стороны, сведения о том, что у пациентов с КЗРР задержан костный возраст, не помогает в иногда сложной дифференциальной диагностике этого состояния с ДГР.

Следует рассмотреть несколько важных предупреждений, касающихся костного возраста. Для минимизации отклонений костного возраста у одного и того же пациента важен опыт в его определении, и клинические исследования, включающие определение костного возраста, выигрывают, если все рентгенограммы читает и интерпретирует один человек. Нормальная скорость костного созревания различается между мальчиками и девочками, а также между различными этническими группами. Стандарты Гройлиха (Greulich) и Пайля (Pyle), разделенные по полу, были разработаны на основе данных американских европеоидных детей между 1931 и 1942 гг. И эти стандарты, и стандарты Таннера (Tanner) и Уайтхауса (Whitehouse) разработаны на основании данных здоровых детей [948], они могут оказаться неприемлемы для детей со скелетными дисплазиями, эндокринными аномалиями или другими формами задержки или ускорения роста.

Предполагаемый конечный рост. Отклонение костного созревания, обнаруженное у пациента, можно использовать для прогнозирования потенциала роста. Такие прогнозы основаны на наблюдении, что чем больше задержан костный возраст (по отношению к хронологическому), тем больше времени остается до закрытия зон роста, останавливающего линейный рост. Наиболее часто используемый метод прогнозирования роста на основании *Рентгенологического атласа костного развития* Гройлиха (Greulich) и Пайля (Pyle) [944] был разработан Бэйлей (Bayley) и Пинно (Pinneau) [949] и опирается на костный возраст, рост и полуколичественное отклонение от хронологического возраста (табл. 2.10). Система Таннера (Tanner) и соавт. [945] использует определение роста, костного возраста, хронологического возраста

https://t.me/medicina_free

и в период полового созревания прибавки роста и костного возраста за предыдущий год, наряду с наличием менархе. Рош (Roche), Уайнер (Wainer) и Тиссен (Thissen) [950] использовали комбинацию роста, костного возраста, хронологического возраста, среднеродительского роста и массы тела (метод RWT — по начальным буквам фамилий авторов). Предпринимали попытки рассчитать конечный рост без определения костного возраста [951], используя множественный регрессионный анализ с такими доступными данными, как рост, масса тела, измерения при рождении и среднеродительский рост. Все эти системы по своей природе эмпирические и не могут служить абсолютными предикторами. Действительно, 90% доверительный интервал для предположений составляет приблизительно ±6 см в раннем возрасте. Более опережающий костный возраст дает большую точность при вычислении предполагаемого конечного роста, так как более старший костный возраст помещает пациента ближе к его конечному росту.

Таблица 2.10. Предполагаемый конечный рост

Костный возраст (год–месяц)	Коэффициент конечного роста, рассчитанный для каждого костного возраста*					
	Девочки			Мальчики		
	Отстает	Средний	Опережает	Отстает	Средний	Опережает
6–0	0,733	0,720		0,680		
6–3	0,742	0,729		0,690		
6–6	0,751	0,738		0,700		
6–9	0,763	0,751		0,709		
7–0	0,770	0,757	0,712	0,718	0,695	0,670
7–3	0,779	0,765	0,722	0,728	0,702	0,676
7–6	0,788	0,772	0,732	0,738	0,709	0,683
7–9	0,797	0,782	0,742	0,747	0,716	0,689
8–0	0,804	0,790	0,750	0,756	0,723	0,696
8–3	0,813	0,801	0,760	0,765	0,731	0,703
8–6	0,823	0,810	0,771	0,773	0,739	0,709
8–9	0,836	0,821	0,784	0,779	0,746	0,715
9–0	0,841	0,827	0,790	0,786	0,752	0,720
9–3	0,851	0,836	0,800	0,794	0,761	0,728
9–6	0,856	0,844	0,809	0,800	0,769	0,734
9–9	0,866	0,853	0,819	0,807	0,777	0,741
10–0	0,874	0,862	0,828	0,812	0,784	0,747
10–3	0,884	0,874	0,841	0,816	0,791	0,753
10–6	0,896	0,884	0,856	0,819	0,795	0,758
10–9	0,907	0,896	0,870	0,821	0,800	0,763
11–0	0,918	0,906	0,883	0,823	0,804	0,767
11–3	0,922	0,910	0,887	0,827	0,812	0,776
11–6	0,926	0,914	0,891	0,832	0,818	0,786
11–9	0,929	0,918	0,897	0,839	0,827	0,800
12–0	0,932	0,922	0,901	0,845	0,834	0,809
12–3	0,942	0,932	0,913	0,852	0,843	0,818
12–6	0,949	0,941	0,924	0,860	0,853	0,828
12–9	0,957	0,950	0,935	0,869	0,863	0,839
13–0	0,964	0,958	0,945	0,880	0,876	0,850

https://t.me/medicina_free

Окончание табл. 2.10

Костный возраст (год–месяц)	Коэффициент конечного роста, рассчитанный для каждого костного возраста*					
	Девочки			Мальчики		
	Отстает	Средний	Опережает	Отстает	Средний	Опережает
13–3	0,971	0,967	0,955	0,880	0,890	0,63
13–6	0,977	0,974	0,963		0,902	0,875
13–9	0,981	0,978	0,968		0,914	0,890
14–0	0,983	0,980	0,972		0,927	0,905
14–3	0,986	0,983	0,977		0,938	0,918
14–6	0,989	0,986	0,980		0,948	0,930
14–9	0,992	0,988	0,983		0,958	0,943
15–0	0,994	0,990	0,986		0,968	0,958
15–3	0,995	0,991	0,988		0,973	0,967
15–6	0,996	0,993	0,980		0,976	0,971
15–9	0,997	0,994	0,992		0,980	0,976
16–0	0,998	0,996	0,993		0,982	0,980
16–3	0,999	0,996	0,994		0,985	0,983
16–6	0,999	0,997	0,995		0,987	0,988
16–9	0,9995	0,998	0,997		0,989	0,990
17–0	1,000	0,999	0,998		0,991	
17–3					0,993	
17–6		0,9995	0,9995		0,994	
17–9					0,995	
18–0		1,000			0,996	
18–3					0,998	
18–6					1,000	

* Колонку с названием «Отстает» используют, если костный возраст более чем на 1 год меньше хронологического; колонку с названием «Опережает» используют, если костный возраст более чем на 1 больше хронологического.

Примечание. Таблица взята из Richman R.A., Kirsch L.R. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. P. 1563–1567. На основании данных Бэйли (Bayley) и Пинно (Pinneau) [949]. Предполагаемый конечный рост рассчитывают при делении настоящего роста на коэффициент достигнутого взрослого роста, определенный по таблице.

Все методы вычисления конечного взрослого роста основаны на данных, полученных от здоровых детей, и ни для одного из методов не было заявлено, что он служит точным для использования у детей с аномалиями роста. Для подобного рода точности было бы необходимо разработать атласы костного возраста, специфичные для заболеваний (например, для ахондроплазии или СТ). Кроме этого, прогнозирование роста будет однозначно неточным в случае с нарушением роста на фоне неадекватного лечения. В дополнение, прогнозирование роста следует использовать с осторожностью при оценке исходов во время лечения. К примеру, известно, что у пациентов с ППС, леченных агонистами ГнРГ, предполагаемый конечный рост превышает реальный [952]. Таким образом, прогнозирование роста необходимо лишь рассматривать как возможный инструмент для оценки.

ИССЛЕДОВАНИЯ ОСИ ГОРМОН РОСТА/ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1

Возможность ДГР следует рассматривать, когда у детей с задержкой роста исключены другие причины. Однако эти тесты могут обладать недостаточной специфично-

https://t.me/medicina_free

стью, поэтому клиническая оценка всегда должна играть важную роль в исследовании аномалий оси ГР/ИФР-1. К примеру, у ребенка, четко растущего непосредственно под 3-м центилем по росту, со скоростью роста, которая чуть выше 25-го центиля для возраста, очень маловероятен ДГР. Аномальные результаты тестов в такой ситуации будут с наибольшей вероятностью представлять ложноположительные результаты.

Исследование оси ГР/ИФР-1 начинают со статического тестирования функции ГР, оценки ИФР-1. Также может быть полезным определение ИФРСБ3. В некоторых случаях, если клинические симптомы повышают вероятность ДГР (см. табл. 2.9) [953], и уровень ИФР-1 (и ИФРСБ3, если его определяют) также показывает высокую вероятность ДГР, можно сразу перейти к проведению динамических тестов для исследования секреции ГР. В большинстве случаев, однако, если при проведении скрининговых исследований аномалии роста не выявлены, считают приемлемым мониторирование роста ребенка в течение 6–12 мес, чтобы точно оценить скорость роста. Далее, на основании полной клинической картины, включающей скорость роста и концентрацию ИФР-1, принимают решение перейти к динамическим тестам секреции ГР или продолжать мониторировать рост ребенка.

Не существует теста, однозначно диагностирующего ДГР. Поскольку отсутствует золотой стандарт, невозможно точно определить чувствительность и специфичность какого-либо теста для выявления ДГР. Некоторую информацию по специфичности можно взять из сравнения результатов с полученными при обследовании здоровых детей, хотя для более сложных тестов может быть сложно получить подобные данные. Чувствительность основана на сравнении положительных результатов одного теста с аналогичными показателями другого, например сравнение низких концентраций ИФР-1 с низкими результатами тестов на стимуляцию ГР. Плохая чувствительность к ИФР-1 как индикатор ДГР была основана на данных, полученных от детей с нормальным содержанием ИФР-1, имевших аномальные результаты в ходе провокационных тестов [954]. Однако в связи с известной ограниченной специфичностью этих провокационных тестов (освещено далее) невозможно определить, являются ли неточные результаты следствием плохой чувствительности теста ИФР-1 или низкой специфичности провокационного теста на ГР. Особенно важно интерпретировать все результаты вместе и в контексте клинических данных.

ИФР-1. ДГР ассоциирован с низкими сывороточными концентрациями ИФР-1 (рис. 2.39). В отличие от уровня ГР, который поднимается и падает в соответствии с импульсной секрецией, содержание ИФР-1 в крови имеет минимальные колебания в течение суток. Зависимость ГР от ИФР была установлена в первичном сообщении Салмона (Salmon) и Догхадэй (Daughaday) [127], а в дальнейшем была уточнена с развитием чувствительных и специфичных иммунологических методов, различающих ИФР-1 и ИФР-2 [955]. Уровни ИФР-1 более ГР-зависимы, чем ИФР-2, и более вероятно, что они отражают различия секреторных паттернов ГР. Однако сывороточное содержание ИФР-1 также подвержено влиянию возраста [170–172], степени полового созревания и нутритивного статуса. В связи с этим концентрацию ИФР-1 следует сравнивать с возраст-специфичными нормативами (рис. 2.40) и нормативами для соответствующей стадии полового созревания. Некоторые клиницисты оценивают результаты исследования ИФР-1 в соответствии с костным возрастом (в большей степени, чем с хронологическим). Это может повысить специфичность исследования для диагностики ДГР, хотя данные, касающиеся валидности этого подхода, отсутствуют.

Концентрация ИФР-1 у здоровых детей моложе 5–6 лет обычно низкая. Это становится причиной низкой чувствительности этого метода при выявлении ДГР у маленьких детей. Лишь 40–50% низкорослых детей младшего возраста с доказанным в ходе провокационных тестов ДГР имеют содержание ИФР-1 ниже нижней границы референсного диапазона [956, 957]. Уровень ИФР-1 с возрастом нарастает, что приводит к лучшему разделению показателей ИФР-1 у детей с ДГР и у здоровых детей,

https://t.me/medicina_free

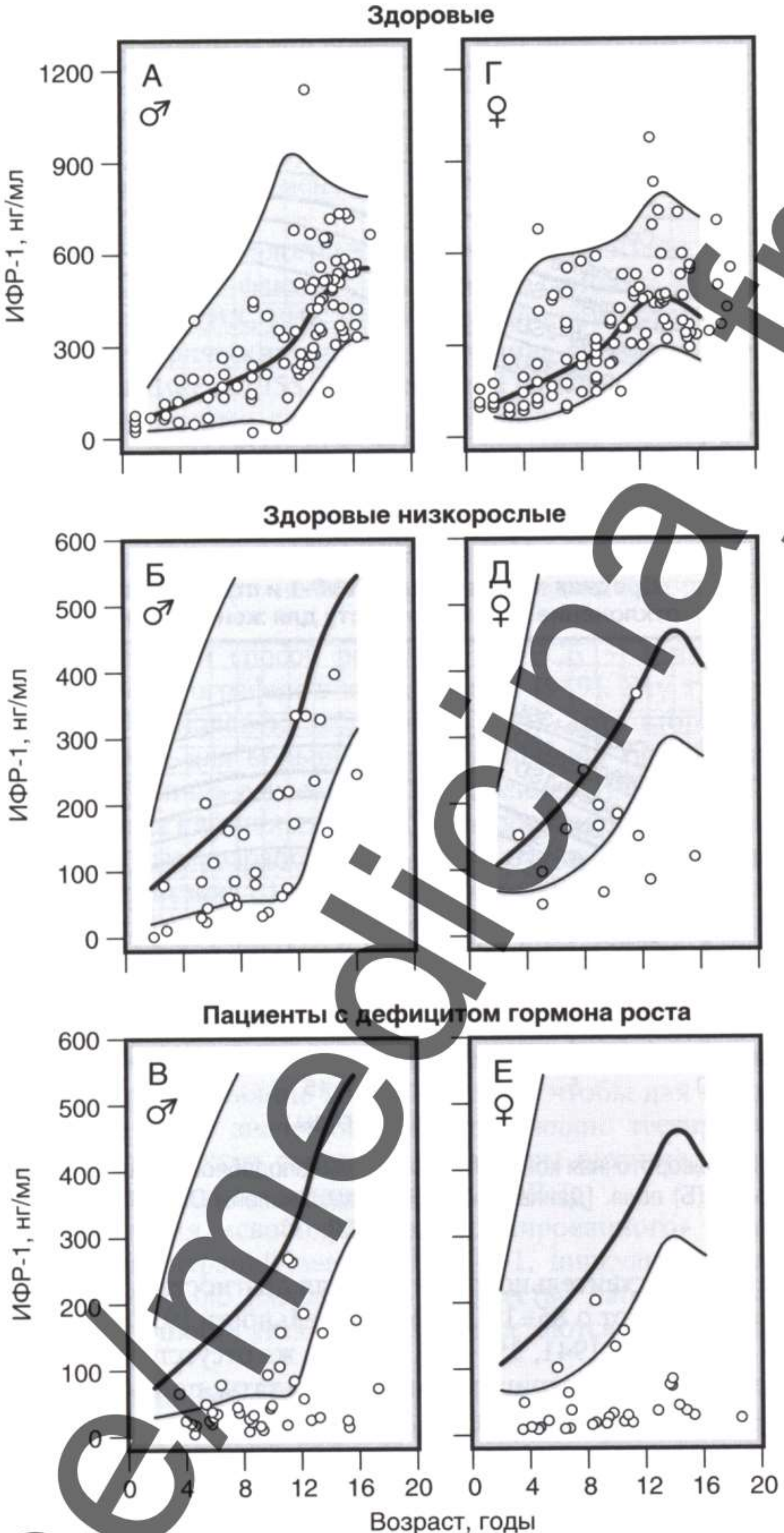


Рис. 2.39. Сывороточная концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) у здоровых и пациентов с аномалиями роста. Кружками представлены уровни ИФР-1 у здоровых (А, Г), здоровых низкорослых (Б, Д) и пациентов с дефицитом гормона роста (В, Е). Линии представляют 5, 50, 95-й центили для логарифмически нормализованных уровней ИФР-1 у здоровых людей. [Из Rosenfeld R.G., Wilson D.M., Lee P.D. et al. Insulin-like growth factors I и II in the evaluation of growth retardation // J. Pediatr. 1986. Vol. 109. P. 428–433]

https://t.me/medicina_free



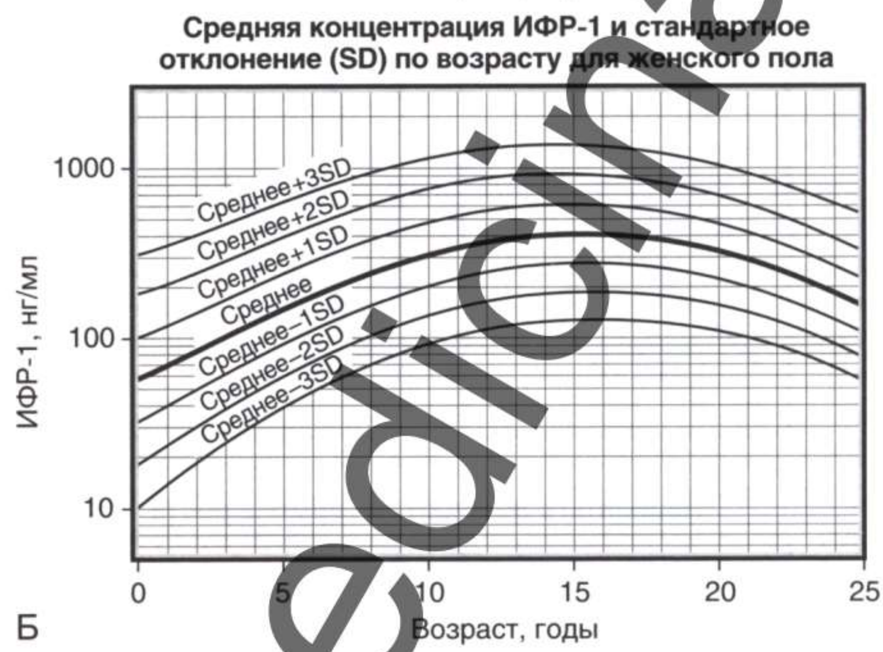


Рис. 2.40. Нормальная сывороточная концентрация инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) для мужского (А) и женского (Б) пола. [Данные любезно предоставлены Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX]

а также к увеличению чувствительности метода для диагностики ДГР. Однако, хотя в ряде исследований сообщают о 85–100% чувствительности [957, 958], в других работах она составила около 70% [941, 958–961]. Опять же отсутствие золотого стандарта означает, что некоторые ложноотрицательные результаты, полученные при определении уровня ИФР-1, могут оказаться ложноположительными при проведении тестов на выброс ГР.

Уровни ИФР-1 также мало специфичны в диагностике ДГР. В целом концентрация ИФР-1 имеет более высокую специфичность у младших детей, со снижением специфичности у детей более старшего возраста. Йуул (Juul) и Скаккебаек (Skakkebaek) [961] обнаружили, что содержание ИФР-1 обладает 98% специфичностью для ДГР у детей младше 10 лет, а после 10 лет специфичность составила лишь 67%. Аналогично Цианфарани (Cianfarani) и соавт. [956] обнаружили 100% специфичность у детей моложе 9 лет, которая снижалась до 76% у детей более старшего возраста. Таким образом, специфичность определения ИФР-1 в целом может составлять приблизительно 70% [941, 958, 959].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Кроме специфических особенностей количественной оценки сывороточного уровня ИФР-1 (см. дискуссию далее), на точность этого теста при обследовании на ДГР значительно влияет зависимость содержания ИФР-1 от питания. Даже несколько дней ограничения калорийности потребляемой пищи может привести к снижению концентрации ИФР-1 [941, 962]. Это, вероятно, вносит вклад в вариабельность уровня ИФР-1, который может меняться таким образом день ото дня у конкретного пациента на 38% [962, 963].

Ранее ИФР определяли биологическим методом на основе инкорпорации [35S]-сульфата (отсюда «сульфат-фактор» как ранний синоним ИФР/соматомедина С) при стимуляции синтеза ДНК, РНК или белка либо при потреблении глюкозы [964, 965]. Разработка специфических антител позволила проводить точные и специфичные оценки ИФР-1 и ИФР-2 [955, 959, 966, 967]. Однако наличие ИФРСБ приводит к существенным техническим сложностям точного определения уровня ИФР-1 (и ИФР-2) в сыворотке крови [941, 964, 968]. Взаимодействие особенно проблематично при состояниях с относительно высоким уровнем соотношения ИФРСБ/ИФР и крайних точках распределения значений (то есть ДГР, акромегалия). При уремии выявлен артефакт, когда уровни ИФРСБ понижают количество ИФР-1 и повышают концентрацию ИФР-2 при использовании методов, которые не исключают это взаимодействие [661].

Наиболее эффективный способ работы с ИФРСБ — отделить их от пептидов ИФР с помощью хроматографии в кислой среде [969]. Эту трудоемкую процедуру иногда заменяют на этаноловую экстракцию [970]. Хотя второй метод может быть достаточно эффективен для большинства экземпляров сыворотки крови, это проблематично при состояниях с высоким соотношением ИФРСБ/ИФР, таких как кондиционированная среда клеточных линий, сыворотка новорожденных или пациентов с ДГР или уремией. Был разработан ряд альтернативных подходов, нацеленных на преодоление взаимодействия с ИФРСБ, в том числе использование трейсеров, не связывающихся с ИФРСБ [971], и методы, работающие по принципу «сэндвича» [972]. Автоматизированный иммунометрический и/или иммунохемилюминометрический методы определения ИФР-1 обычно добавляют избыток ИФР-2 в исследование, чтобы сместить ИФРСБ, и используют высокоспецифичные антитела к ИФР-1 [941, 964, 973]. Хотя применяемые в настоящее время методы определения ИФР-1 значительно минимизируют влияние ИФРСБ, важно, чтобы для каждого метода были разработаны референсные значения, соответствующие тестируемым клиническим образцам, так как этнические вариации и факторы питания и окружающей среды могут влиять на «нормальные» концентрации ИФР-1.

С целью определения «свободного диссоциированного» пептида ИФР-1 как средства оценки концентраций пептидов ИФР-1, циркулирующих в не связанном с ИФРСБ состоянии, было разработано множество лабораторных методов [974]. Точность и физиологичность этих определений остаются открытыми для обсуждения [172, 941, 974].

ИФР-связывающий белок 3. Определение сывороточного уровня ИФРСБ3, основного сывороточного носителя пептидов ИФР, служит потенциальным дополнительным инструментом для изучения функций ГР [666, 975, 976]. Преимущества определения концентрации ИФРСБ3 включают следующие.

1. Концентрации ИФРСБ3 зависимы от ГР.
2. Концентрации ИФРСБ3 постоянны в течение дня.
3. Метод иммунологического определения ИФРСБ3 технически прост и не требует отделения связывающего белка от пептидов ИФР.
4. Нормальные сывороточные концентрации ИФРСБ3 высокие, обычно в диапазоне 1–5 мг/л, поэтому чувствительность метода не оказывает влияния на результат. (Молярная концентрация ИФРСБ3 составляет приблизительно сумму молярных концентраций ИФР-1 и ИФР-2.)

https://t.me/medicina_free

5. Сывороточное содержание ИФРСБ3 меняется с возрастом с понижением в большей степени, чем ИФР-1 (рис. 2.41). Даже у новорожденных концентрация ИФРСБ3 достаточно высока, чтобы позволить отличить низкий уровень от нормального диапазона.
6. Сывороточные концентрации ИФРСБ3 менее зависимы от питания, чем ИФР-1, что отражает «стабилизирующий» эффект уровня ИФР-2.

Аналогично содержанию ИФР-1 определение чувствительности и специфичности концентрации ИФРСБ3 для выявления ДГР страдает от недостатка золотого стандарта. Учитывая это ограничение, Блюм (Blum) и соавт. [666] впервые обнаружили, что низкие уровни ИФРСБ3 обладали высокой чувствительностью (97%) и высокой специфичностью (95%) для ДГР. Большинство дальнейших исследований подтверди-

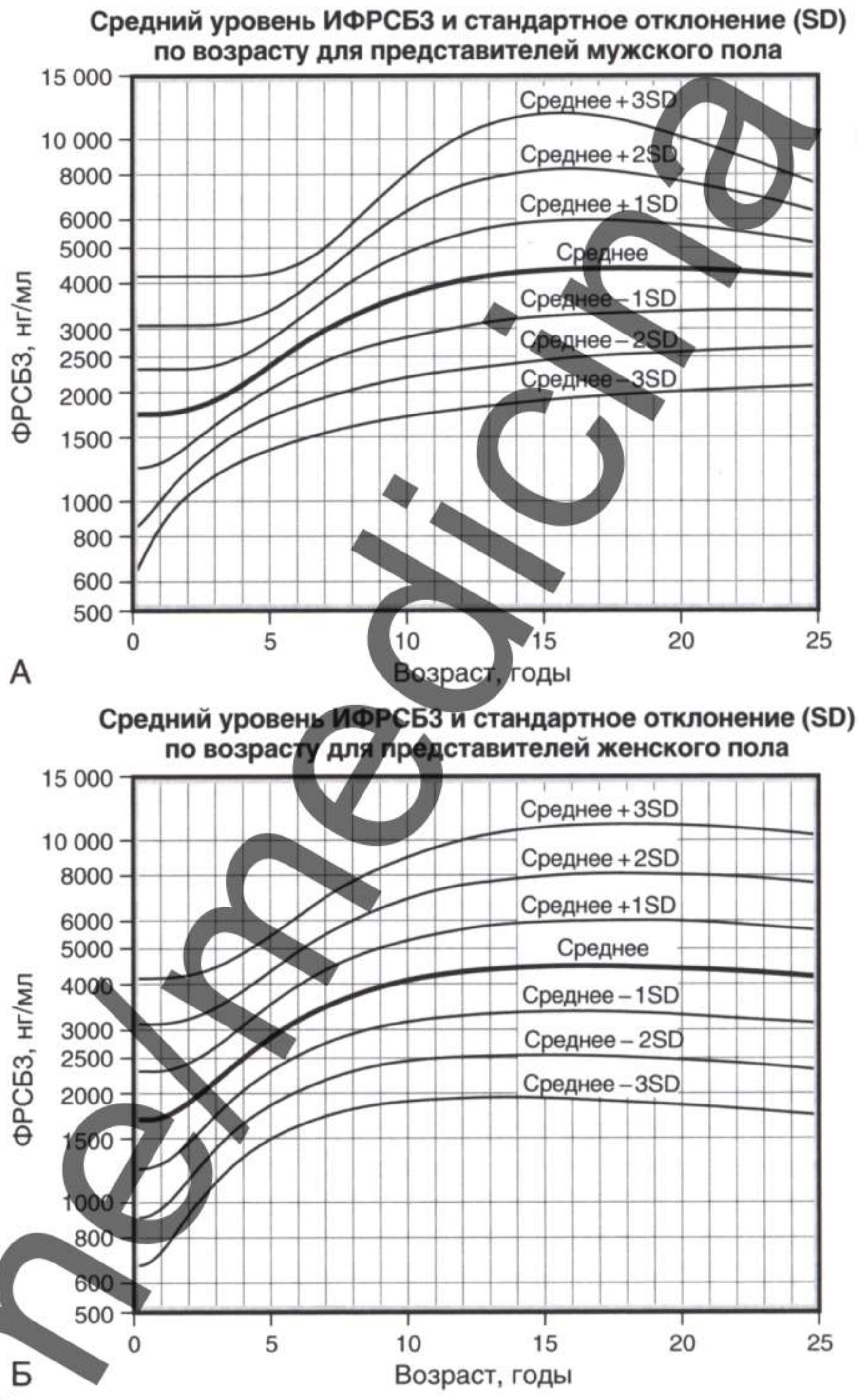


Рис. 2.41. Нормальные сывороточные концентрации белка 3, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ИФРСБ3), для представителей мужского (А) и женского (Б) пола. [Данные любезно предоставлены Diagnostic Systems Laboratories, Inc., Webster, TX]

https://t.me/medicina_free

ло высокую специфичность с показателями в целом выше 80–90% [941, 956, 958, 960, 961]. Однако в большинстве исследований было обнаружено, что у многих детей с ДГР, диагностированным на основании провокационных тестов на выброс ГР, присутствует нормальное количество ИФРСБ, а чувствительность этого метода составляет менее 60%. В исследовании Цианфарани (Cianfarani) и соавт. [956] лишь 7% (2/28) детей моложе 14 лет с ДГР имели уровень ИФРСБ3 более чем на 1 SD ниже среднего. Низкое содержание ИФРСБ3 служит индикатором более тяжелого ДГР. К примеру, в одном исследовании чувствительность метода определения ИФРСБ3 была 93%, если пик ГР был ниже 5 мкг/л при проведении провокационного теста, но когда пик ГР был в диапазоне от 5 до 10 мкг/л, чувствительность составила лишь 43% [977].

ИФР-2. Содержание ИФР-2 выше, чем ИФР-1. Уровень быстро нарастает после рождения, но в дальнейшем количество ИФР-2 меньше зависит от возраста, чем ИФР-1. Однако, хотя ДГР ассоциирован с низким уровнем ИФР-2, этот показатель значительно меньше зависим от ГР по сравнению с ИФР-1 (рис. 2.42). В двух иссле-

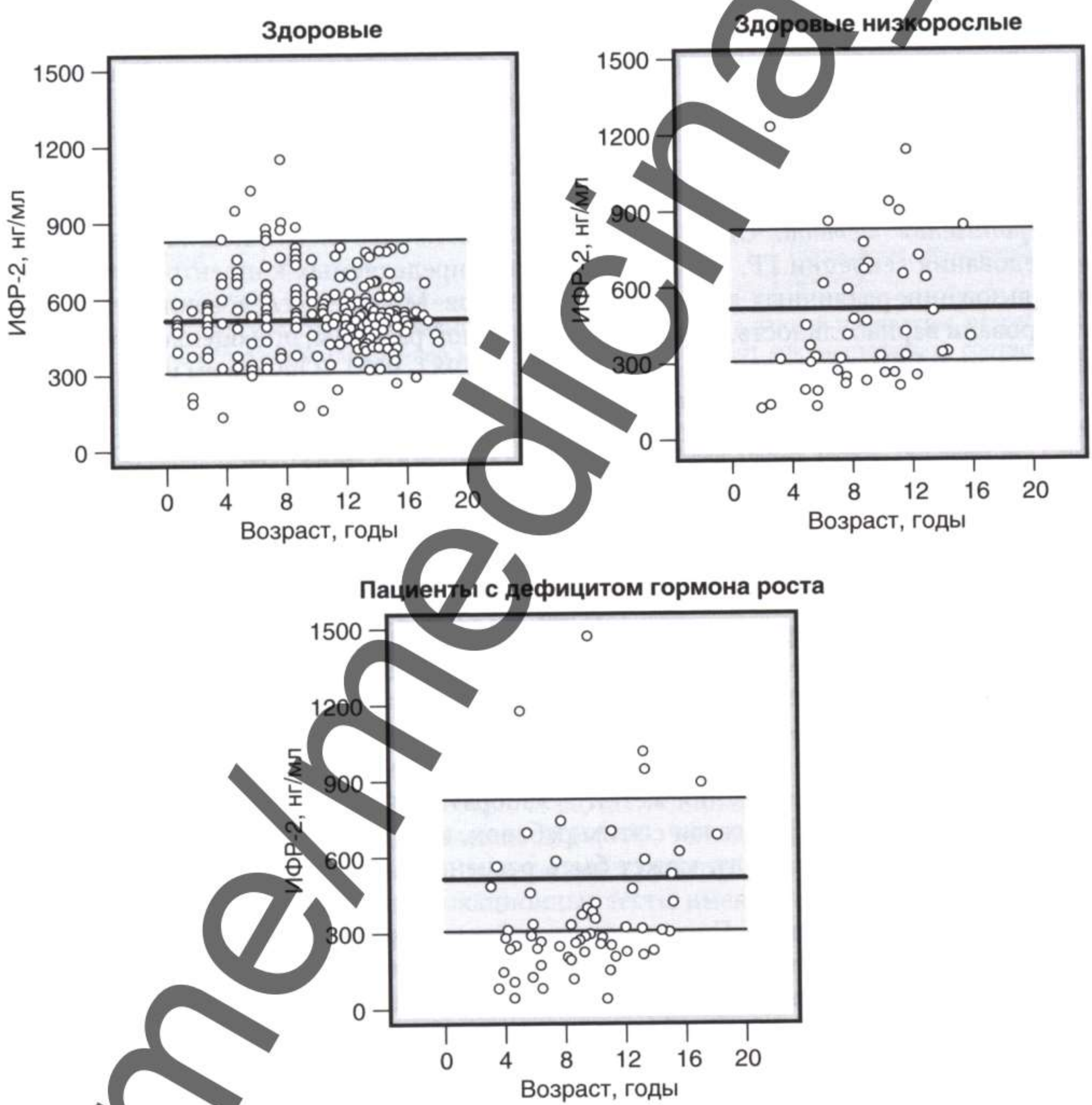


Рис. 2.42. Сывороточное содержание инсулиноподобного фактора роста 2 (ИФР-2) у здоровых и пациентов с нарушениями роста. [Из Rosenfeld R.G., Wilson D.M., Lee P.D. et al. Insulin-like growth factors I and II in the evaluation of growth retardation // J. Pediatr. 1986. Vol. 109. P. 428–433]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

дованиях содержание ИФР-2 было более чем на 2 SD ниже среднего лишь у 21 и 31% детей с ДГР, подтвержденным по результатам провокационных тестов на выброс ГР [956, 978].

Розенфельд (Rosenfeld) и соавт. [959] обнаружили низкое содержание ИФР-2 у 52% детей с дефицитом ГР и у 35% здоровых низкорослых детей. Однако лишь 4% детей с ДГР и 11% здоровых низкорослых детей имели уровень ИФР-1 и ИФР-2, демонстрирующий аналогичную чувствительность и специфичность комбинированного исследования ИФР-1/ИФРСБ3.

Гормон роста. Оценка синтеза ГР гипофизом осложняется импульсным характером секреции ГР, с наиболее выраженными импульсами в период медленноволнового электроэнцефалографического ритма во время стадий сна 3 и 4. Спонтанная секреция ГР варьирует в зависимости от пола, возраста, стадии полового созревания и питания, и все это необходимо учитывать при исследовании секреции ГР.

В промежутках между нормальными импульсами секреции ГР сывороточная концентрация ГР низкая (часто <0,1 мкг/л), ниже предела чувствительности большинства традиционных методов (обычно <0,2 мкг/л). В соответствии с этим измерение случайных сывороточных концентраций ГР практически бесполезно для диагностики ДГР, но может быть полезным при диагностике нечувствительности к ГР и избытке ГР. Определение «секреторного резерва» ГР зиждется на использовании физиологических и фармакологических стимулов, и такие фармакологические тесты сформировали основу для диагностики ДГР за более чем 30 лет [979, 980].

Ограничения метода. Один из факторов, наиболее искажающих результаты исследования секреции ГР, — вариабельность определяемых концентраций ГР при использовании различных лабораторных методов. Многие исследования продемонстрировали вариабельность, вплоть до троекратной разницы, при оценке сывороточных уровней ГР авторитетными лабораториями [981, 982]. В недавнем исследовании обнаружено, что коэффициент вариации в пределах метода составляет 24,3% среди 9 современных методов для показателей в пределах от 5 до 10 нг/мл, максимальные различия для представленного образца — 11,4 нг/мл [983]. Эта вариабельность отчасти обусловлена присутствием нескольких молекулярных форм ГР в сыворотке крови. Циркулирующий ГР состоит из мономеров двух секретируемых изоформ ГР (приблизительно 43% существует как мономерные изоформы с массой 22 кДа, 8% — как мономерные изоформы с массой 20 кДа), наряду с димерами и олигомерами более высокого уровня двух изоформ, ацетилированных форм ГР, дезаминированных форм ГР и белковых фрагментов ГР [941]. В связи с этим вариабельность результатов во многом обусловлена использованием различных моноклональных или поликлональных антител, включая вариабельность в распознавании различных циркулирующих форм ГР этими антителами. Кроме этого, возможность выбора стандартов, способов нанесения метки и лабораторных буферов (матрикса) также вносят свой вклад [941]. В связи с этим ребенок, который определен, как имеющий ДГР, согласно одному методу, может быть расценен как здоровый при применении другого [983].

Провокационные тесты. Поскольку случайные определения уровня ГР нельзя использовать для диагностики ДГР, исследование секреции ГР требует, чтобы образцы были получены после ожидаемой стимуляции секреции ГР. Физиологические стимулы включают голод, сон, физические упражнения, а фармакологические стимулы — леводопу, клонидин, глюкагон, пропранолол, аргинин и препарат инсулина. Стандартные стимуляционные тесты суммированы в табл. 2.11. Концентрацию ГР измеряют во множестве образцов, взятых после стимуляции. Считают, что невозможность повысить концентрацию сывороточного ГР выше определенного уровня отсечения выявляет ДГР.

https://t.me/medicina_free

Таблица 2.11. Тесты для провокации секреции гормона роста

Стимулятор	Доза	Время заборов крови, мин	Комментарии
Сон	Забор образцов крови из предварительно установленного катетера	60–90 после засыпания	—
Физические упражнения	Подъем по лестнице, упражнения на велосипеде в течение 10 мин	0, 10, 20	Тщательное наблюдение за ребенком на ступеньках
Леводопа	<15 кг: 125 мг	0, 60, 90	Тошнота, иногда рвота
	10–30 кг: 250 мг		
	>30 кг: 500 мг		
Клонидин	0,15 мг/м²	0, 30, 60,90	Вялость, ортостатическая артериальная гипотензия
Аргинин (L-аргинина гидрохлорид*; внутривенно)	0,5 г/кг (максимум 30 г) 10% раствора аргинина на 0,9% растворе натрия хлорида более 30 мин	0, 15, 30, 45, 60	—
Препарат инсулина (внутривенно)*	0,05–0,1 ЕД/кг	0, 15, 30, 60, 75, 90, 120	При гипогликемии показано тщательное наблюдение
Глюкагон (внутримышечно)	0,03 мг/мг (максимум 1 мг)	0, 30, 60, 90, 120, 150, 180	Тошнота, иногда рвота
РГГР (внутривенно)†	1 мкг/кг	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	Покраснение, металлический привкус

* Индуцированная инсулином гипогликемия — потенциальный риск данной процедуры, разработанной для снижения гликемии, по крайней мере, на 50%. Рекомендуют документировать соответствующее снижение концентрации глюкозы в крови. При подозрении на ДГР обычно назначают более низкую дозу инсулина, особенно новорожденным. Раствор 10% декстрозы и глюкагон должны быть доступны.

† Точка отсечения, используемая для тестов с РГГР выше, чем для других тестов. [Maghnie M., Cavigioli F., Tinelli C. et al. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 2740–2744; and Pandian R., Nakamoto J.M. Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency // Clin. Lab. Med. 2004. Vol. 24. P. 141–174.]

Примечание. Пациенты должны быть в эутиреоидном состоянии на момент тестирования. Тесты следует проводить после ночного голодания. У допубертатных детей предварительная терапия половыми гормонами повышает специфичность тестов (см. текст).

Таблица взята из Post E.M., Richman R.A. A condensed table for predicting adult stature // J. Pediatr. 1981. Vol. 989. P. 440–442, на основании данных Бэйли (Bayley) и Пинно (Pinneau) [949], предполагаемый конечный рост рассчитан при делении настоящего роста на коэффициент достигнутого конечного роста, определенный по таблице.

Хотя провокационные тесты на выброс ГР были основой для диагностики ДГР с момента, когда определение ГР впервые стало доступно, они имеют массу слабых сторон, когда используются для выявления ДГР [979, 984, 985]. Во-первых, отсутствует точное значение уровня отсечения, позволяющее отделить нормальный ответ от недостаточного, а во-вторых, эти провокационные тесты имеют низкую специфичность.

Определение «субнормального» ответа на провокационные тесты. Секреция ГР имеет длительное распределение, не существует бимодального распределения как спонтанной секреции ГР, так и пикового уровня ГР после провокационного теста, что должно ясно отделить нормальную секрецию от дефицитной. Исходные уровни ГР во время провокационных тестов, использовавшихся для выявления ДГР, были основаны на исследовании пациентов с выраженными классическими симптомами или органическим разрушением аденогипофиза [986]. Кроме этого, частично вследствие ограниченного количества ГР одной из целей было выявление лишь наиболее тяжело пораженных детей.

https://t.me/medicina_free

Первоначально использовали точку отсечения 2,5 мкг/л, ее значение позднее было увеличено до 5 мкг/л и далее до 7 мкг/л. После того, как разработка рекомбинантного ДНК-производного ГР убрала ограничения снабжения ГР, многие детские эндокринологи посчитали, что на ДГР указывает пиковая концентрация ГР ниже 10 мкг/л. Более высокий уровень отсечения может быть частично оправдан желанием выявлять детей с ДГР, который менее выражен (то есть парциальный ДГР). Тем не менее существуют некоторые данные, подтверждающие более высокие уровни отсечения [985, 987].

Дальнейшие затруднения в определении уровня отсечения, основанного на доказательных данных, обусловлены вариабельностью концентраций ГР, определяемых различными лабораторными методами (освещено ранее). Многие новые методы исследования ГР дают результаты на 33–50% ниже, чем более ранние методы, но систематической переоценки «новой нормы» точек отсечения ГР не проводили, и не было организовано критического исследования с участием большого количества эндокринологов, какой метод мог бы использоваться в их центре [988, 989]. Применяли тот же уровень точки отсечения без учета используемого стимула. Однако полученные пики ГР лишь умеренно отличаются для многих из этих агентов, за исключением РГГР, который ведет к стойко более высоким уровням ГР [990–992], демонстрируя потребность в более высоком уровне отсечения для таких тестов.

Специфичность провокационных тестов для диагностики ДГР. Доступные данные позволяют предположить низкую специфичность провокационных тестов с соответствующим количеством нормальных детей, имеющих пик ГР ниже 7–10 мкг/л [984]. Гиго (Ghigo) и соавт. [991] изучали 472 здоровых нормальных ребенка, включая 296 с нормальным ростом и 177 с нормальным низким ростом. За исключением тестов, использовавших РГГР (который в целом не применяли для исследования функций ГР у детей), они обнаружили, что около 10–25% их пациентов имели пик ГР ниже 7 мкг/л, а 23–49% — ниже 10 мкг/л. Аналогичные результаты получены в других исследованиях [993–996]. В связи с плохой специфичностью наличие недостаточности необходимо выявлять на двух провокационных тестах при постановке диагноза ДГР на основании результатов провокационных проб. Этот подход значительно улучшает специфичность провокационных проб, хотя она остается неидеальной. В исследовании Гиго (Ghigo) и соавт. [991] проводили два теста у 78 детей, и 10% из них имели пик ГР ниже 10 мкг/л в обоих тестах (2,6% имели пик ГР <7 мкг/л в обоих тестах).

Специфичность провокационных тестов на выброс ГР можно повысить при использовании более низкой точки отсечения для определения нормального ответа. Однако это не решает проблему, если и исключает представителей с меньшей степенью выраженности ДГР. В связи с продолжительной природой секреции ГР и отсутствием теста, служащего золотым стандартом для диагностики ДГР, конфликт между специфичностью и чувствительностью не может быть решен полностью. Однако в двух исследованиях изучали множественные клинические и лабораторные характеристики низкорослых детей, которые были разделены на три группы на основании их результатов стимуляционных тестов на выброс ГР: (1) группа с низкими результатами (<5 или <7 мкг/л), соответствующая критериям ДГР; (2) группа с результатами выше 10 мкг, поэтому считали, что у пациентов нет ДГР; (3) группа, чьи результаты были промежуточными между этими верхней и нижней точками отсечения. В обоих исследованиях группа с самым низкими пиками ГР существенно отличалась как от группы со средними, так и от группы с высокими пиками ГР по множеству показателей [997, 998]. Однако средняя группа была неотличима от группы без ДГР, а не обладала промежуточными характеристиками между другими двумя группами, как можно было ожидать, если у них была меньшая степень ДГР.

Прайминг половыми гормонами. Сывороточная концентрация ГР увеличивается во время периода полового созревания, с секрецией ГР, стимулированной усилением синтеза эстрогенов яичниками или благодаря ароматизации тестостерона [115, 999].

https://t.me/medicina_free

Тот же процесс приводит к более высокому уровню пика ГР при проведении провокационных тестов у детей пубертатного возраста (по сравнению с препубертатными детьми) [994, 1000] и у детей, получавших лечение эстрогенами или тестостероном [954, 994, 1000–1002]. В исследовании Марин (Marin) и соавт. [994] 61% нормальных препубертатных детей и 44% нормальных детей с ранним половым созреванием (стадия Таннера I) имели в ходе провокационных тестов содержание ГР ниже 7 мкг/л. На основании этих результатов (но не данных их роста) они могли соответствовать критериям диагноза ДГР. Однако после 2 дней лечения эстрогенами 95% этих детей имели пик ГР выше 7 мкг/л. В связи с этим специфичность провокационных тестов на выброс ГР можно улучшить при предварительном лечении (прайминге) педиатрических пациентов половыми стероидами [1003, 1004]. При плацебо-контролируемом сравнении специфичность провокационных тестов на выброс ГР (с использованием 9 мкг/л в качестве точки отсечения при поликлональном методе определения ГР) увеличивалась с 80 до 98% после прайминга эстрогенами [954]. В исследовании у 50 мальчиков с задержкой роста, имевших субнормальные результаты в ходе провокационных тестов на выброс ГР без тестостеронового прайминга, но нормальные результаты после прайминга, конечный рост (без вмешательства) был выше среднеродительского роста в соответствии с нормальной функцией ГР у этих детей [1005].

Еще один фактор, который необходимо учитывать при проведении провокационных тестов, — влияние массы тела на секрецию ГР. И среди взрослых [107, 1006–1008], и среди детей [1009, 1010] тучные пациенты имеют сниженные спонтанные и стимулированные уровни ГР по сравнению с худыми людьми. Даже в пределах нормального диапазона SDS ИМТ имеет обратную связь с уровнем ГР при провокационных тестах у детей [1011]. В связи с этим интерпретировать результаты стимуляционных тестов на выброс ГР у пациентов с ожирением необходимо особенно осторожно.

Хотя существуют ограничения информации, полученной при проведении провокационных тестов на выброс ГР, они полезны при обследовании детей с ДГР. Тесты следует проводить после ночного голодания, и необходимо, чтобы пациент был в эутиреоидном статусе на момент проведения тестов. Тесты не следует проводить, если пациент принимает супрафизиологические дозы глюкокортикоидов (то есть >15 мг/м^2 гидрокортизона в день или эквивалентная доза синтетических стероидов), так как эти препараты могут подавлять ответ ГР. Тесты в целом безопасны, хотя следует принимать меры предосторожности. Для тестов с инсулиновой гипогликемией специфичен риск гипогликемии и судорог, и его следует проводить только медицинскому персоналу с опытом и при соответствующем контроле состояния пациента. Сообщают о смертях вследствие индуцированной инсулином гипогликемии и небрежной избыточной коррекции путем введения декстрозы (Глюкозы♠) парентерально [1012]. Специфичность тестов можно повысить при предварительном лечении ребенка эстрогенами или тестостероном (например, 1–2 мг микронизированного эстрадиола [954] или 50–100 мкг в день этинилэстрадиола в течение 3 последовательных дней до тестирования или 100 мг депо тестостерона за 3 дня до тестирования) и путем тщательного выбора нижнего предела для нормального ответа.

Исследование спонтанной секреции ГР. Другой диагностический подход к исследованию секреции ГР включает оценку спонтанной секреции ГР. Это можно выполнить как при многократных заборах образцов (каждые 5–30 мин) в течение 12–24-часового периода, так и при длительном заборе в течение 12–24 ч [86, 1013–1015]. Первый метод позволяет изучить и охарактеризовать пульсовой характер секреции ГР, а второй — лишь оценить средние концентрации ГР. Оба метода имеют ограничения аналогично определению ГР в ходе провокационных тестов. Проблемы неудобства и дороговизны очевидны, и хотя считали, что этот метод должен быть более воспроизводимым по сравнению с провокационными тестами на вырос ГР, вариабельность остается серьезной проблемой [1016–1018]. Возможность с помощью подобных тестов

https://t.me/medicina_free

отличить детей с ДГР от здоровых детей с низким ростом очень ограничена в связи со значительным перекрытием разброса каждого из параметров, которые определяют у здоровых детей с низким ростом и у детей с ДГР. Роуз (Rose) и соавт. [1019] сообщили, что определение спонтанной секреции ГР выявило лишь 57% детей с ДГР, как было показано по результатам провокационных тестов. Аналогично Лейнс (Lanes) [1020] сообщил, что 1/4 нормально растущих детей имеют низкий ночной уровень ГР, а продолжительное исследование здоровых мальчиков в течение полового созревания выявило широкую межиндивидуальную вариабельность, в том числе много «низких» уровней 24-часовой секреции ГР у детей с абсолютно нормальным ростом [115, 1021]. В связи с этим исследование спонтанной секреции ГР, вероятно, не имеет преимуществ по сравнению с альтернативными средствами исследования функций ГР.

Заключение. Несмотря на большое количество проблем, ассоциированных с методами исследования ГР, они остаются способами определения секреторных возможностей ГР при диагностическом обследовании ребенка с задержкой роста. Документирование результатов оценки содержания ГР как сниженного, нормального или низкого помогает дифференцировать ДГР с не связанной с ГР/ИФР-1 задержкой роста (включая ИЗР) и нечувствительностью к ГР. Результаты, подтверждающие наличие ДГР, сообщают врачу о возможном дефиците других гормонов гипофиза. Наличие питуитарной дисфункции требует клинического и радиологического обследования для выявления врожденных или приобретенных структурных дефектов гипоталамуса или гипофиза, включая возможность внутричерепных объемных образований. В конечном счете документирование ДГР, как изолированного, так и в комбинации с дефицитом других гормонов гипофиза, может служить основанием для проведения молекулярного исследования дефектов синтеза ГР.

Белок, связывающий гормон роста. Мутации рецептора ГР могут нарушать сигналинг ГР, приводя к нечувствительности к ГР. Наиболее тяжелые мутации вызывают выраженную задержку роста (синдром Ларона). Экстрацеллюлярная часть рецептора ГР отсекается от остающейся части и циркулирует в крови в качестве БСГР. Содержание БСГР можно определить в сыворотке крови. Низкий уровень, особенно неопределяемый, может быть диагностически значимым для выявления нечувствительности к ГР вследствие мутаций рецептора ГР.

При всех формах нечувствительности к ГР содержание БСГР не снижено. Уровень может быть нормальным или даже повышенным при мутациях рецептора ГР, не нарушающих синтез БСГР (то есть при мутациях в трансмембранном или интрацеллюлярном домене) или с дефектами, находящимися дальше по ходу транскрипции от рецептора ГР.

Тесты на генерацию ИФР-1 и ИФРСБ. Тесты на генерацию ИФР-1 и ИФРСБ3 разработаны для исследования нечувствительности к ГР [1022]. Когда пациента с нечувствительностью к ГР лечат ГР в течение нескольких дней, количество ИФР-1 и ИФРСБ не повышается, как это происходит у здоровых людей [1023, 1024]. Критерии, соответствующие нечувствительности ГР, включают подъем концентрации ИФР-1 менее чем в 2 раза по сравнению с вариацией в пределах метода (приблизительно 10%) [529] или отсутствие повышения содержания ИФР-1 по крайней мере на 15 мкг/л [662]. Однако синдром Ларона чрезвычайно редко встречается за пределами специфических сообществ, поэтому роль этих тестов в клинической практике ограничена.

Полезность этих тестов в выявлении трудно различимых форм нечувствительности к ГР у детей с ИЗР изучали [1025], но в настоящее время необходимы дополнительные данные, чтобы подтвердить полезность этих тестов в подобных случаях. Также важно знать ограничения тестов с этой точки зрения, в том числе понимать потенциальные факторы, влияющие на интерпретацию результата. К примеру, в исследованиях обнаружено, что ответ ИФР-1 на ГР связан с ИМТ, ожирением [1000] и стадией полового созревания [950].

https://t.me/medicina_free

Новорожденные. Концентрация ГР у новорожденных намного выше, чем наблюдаемая после этого периода. Наиболее высокий уровень определяют в пуповинной крови и в течение первых дней жизни [1026]. Корнблат (Cornblath) и соавт. сообщили в 1965 г. о средней концентрации ГР в пуповинной крови, составляющей 66 мкг/л; она снижалась в среднем до 16–20 мкг/л у младенцев в возрасте 7–55 дней [1026]. Однако даже в рамках применения данного метода сообщают о низких значениях, соответствующих 1 мкг/л. Последующие исследования подтвердили высокое содержание ГР у новорожденных с множеством задокументированных измерений концентрации ГР в пределах от 20 до 40 мкг/л, хотя в других исследованиях при использовании тех же методов получена концентрация от 13 до 18 мкг/л [1027]. Другие исследователи также подтвердили, что количество ГР снижается в течение первой недели жизни, так что низкий базальный уровень определяют уже к возрасту 1–2 мес [1027, 1028]. В целом было обнаружено, что у недоношенных уровень ГР даже выше, чем у доношенных [1026].

В неонатальный период могут быть полезны случайные определения уровня ГР. Однако у здоровых новорожденных возможны низкие значения [1028]. В связи с этим, хотя высокое содержание может исключить ДГР, единичные низкие значения не исключают ДГР — кроме, вероятно, нескольких первых дней жизни. Исследований концентрации ГР у новорожденных с дефицитом ГР по сравнению со здоровыми новорожденными не было. Однако после первых нескольких дней жизни, если клинические симптомы повышают вероятность ДГР (см. табл. 2.9), многократные случайные исследования концентрации ГР, когда все результаты оказываются ниже точки отсечения, используемой для определения нормальной секреции ГР, будут свидетельствовать в пользу диагноза ДГР. Концентрации ГР во время эпизода спонтанной гипогликемии или теста при стимуляции глюкагоном также должны подниматься выше той же точки отсечения. Определение содержания ИФРСБ3 имеет значение для диагностики ДГР в неонатальном возрасте, и его следует проводить при подозрении на ДГР. Исследование уровня ИФР-1 помогает редко [1029].

Дефицит гормона роста. Если у ребенка с низкорослостью или замедлением роста подозревают наличие ДГР, следует провести клиническое и лабораторное обследование [953]. Как было освещено ранее, точного теста для диагностики ДГР не существует. Кроме этого, лабораторные исследования ДГР обладают низкой специфичностью, и их следует проводить только у детей с клиническими проявлениями, соответствующими ДГР. Низкорослые дети с точно задокументированной скоростью роста обычно не нуждаются в исследовании функции ГР. В связи с этим обследование начинают с выявления детей, которые могли бы иметь ДГР, на основании факторов риска и показателей роста (см. табл. 2.8 и 2.9).

У ребенка с анамнезом и паттерном роста, подозрительными на ДГР, если исключены другие причины задержки роста (включая гипотиреоз), обследование на ДГР начинают с определения уровня ИФР-1, затем проводят провокационные тесты на ДГР у отобранных пациентов (см. табл. 2.8). В некоторых случаях, в частности у младших детей, может быть также полезно определение содержания ИФРСБ3. Если есть подозрение на ИДГР, необходимо проведение двух провокационных тестов на выброс ГР (последовательно или в различные дни). У пациента диагностируют классический ДГР, когда уровень ИФР-1 (или ИФРСБ3) ниже нормального диапазона (то есть >2 SD ниже среднего для возраста и стадии полового созревания) и пик ГР в ходе двух провокационных тестов ниже точки отсечения, необходимой для постановки диагноза ДГР. Более точно диагноз устанавливают, если ребенку предварительно давали эстрогены или тестостерон до провокационных тестов на выброс ГР. У пациента с подтвержденной патологией ЦНС, облучением в анамнезе, КДГГ или генетическим дефектом одного провокационного теста достаточно. У пациентов, перенесших краниальное облучение или мальформации гипоталамо-гипофизарной

https://t.me/medicina_free

области, ДГР может развиваться в течение нескольких лет, и на его диагностику могут потребоваться серии тестов.

Некоторые пациенты с auxологическими данными, подозрительными на ДГР, могут иметь концентрации ИФР-1 или ИФРСБ3 ниже нормального диапазона при повторных тестах, но уровень ответа ГР на провокационные тесты превышает точку отсечения. У таких детей нет классического ДГР, но возможна аномалия оси ГР/ИФР-1. Ребенок с краниальным облучением в анамнезе со сниженной скоростью роста и низкими сывороточными концентрациями ИФР-1 и ИФРСБ3 может иметь ДГР (или нечувствительность к ГР) даже при нормальных результатах провокационных тестов [1030]. У других детей возможен ДГР, который не подтверждается результатами нефизиологичных провокационных тестов (возможно, менее выраженная степень ДГР, чем у тех, кто не отвечает на провокационный тест), или у них может быть нечувствительность к ГР (освещено далее). Системные нарушения, поражающие синтез или действие ИФР-1, следует вновь рассмотреть и исключить.

Примером сложной для разрешения клинической ситуации служит низкорослый ребенок с постоянно субнормальной скоростью роста и содержанием ИФР-1 и ИФРСБ3 в пределах нормы. Можно исключить диагноз ДГР, если уровень ИФР-1 превышает показатель, соответствующий 1 SD ниже средних значений. Однако, поскольку у 30% детей с ДГР, подтвержденным стимуляционными тестами на выброс ГР, уровень ИФР-1 не был понижен [941, 958–961], следует рассматривать вопрос о проведении провокационных тестов на выброс ГР у детей с персистирующей задержкой роста и содержанием ИФР-1 между –1 SD и –2 SD по возрасту и стадии полового созревания, с аномальными результатами в двух тестах, подтверждающих диагноз ДГР. В такой ситуации, в частности, будет приемлемым предварительное лечение тестостероном или эстрогеном с целью увеличения специфичности провокационных тестов.

МРТ головного мозга с внимательным изучением гипоталамо-гипофизарной области показана каждому ребенку с диагностированным ДГР. Кроме этого, за выявлением аномальной секреции ГР гипофизом должен следовать срочный поиск дефицита других гормонов гипофиза. На основании клинического сценария можно также рассматривать молекулярно-генетическое исследование ГР, рецептора ГР, рецептора РГГР и других потенциальных генетических дефектов.

Нечувствительность к ГР. Нечувствительность к ГР характеризуется низким уровнем сывороточного ИФР-1 в присутствии нормальной (или повышенной) секреции ГР (рис. 2.43 и 2.44). Как было освещено ранее, нечувствительность к ГР может быть обусловлена дефектами рецептора ГР (синдром Ларона), каскада сигналинга ГР, ИФРСБ, ИФР-1 или рецептора ИФР-1 [538]. Если нечувствительность к ГР определять более широко, как задержку роста при отсутствии ДГР, тогда дефекты ИФРСБ, ИФР-1 и рецептора ИФР типа 1 также можно рассматривать как формы нечувствительности к ГР. Содержание ИФР-1 может быть низким или нормальным при этих нарушениях [538]. Нечувствительность к ГР следует рассматривать у пациента с задержкой роста и низким уровнем ИФР-1, но доказательства повышенной секреции ГР основаны на повышенных базальных или стимулированных концентрациях ГР (например, базальный уровень ГР >5 мкг/л или стимулированный >15 мкг/л). Такой паттерн также наблюдают при нарушении питания, форме физиологической нечувствительности к ГР. Если есть подозрение на нечувствительность к ГР, можно определить содержание БСГР и КЛС: низкие концентрации свидетельствуют в пользу нечувствительности к ГР вследствие мутаций генов рецептора ГР или КЛС. Исследование генерации ИФР-1/ИФРСБ3 может продемонстрировать нечувствительность к ГР, но оно не позволяет точно выделить конкретные причины. Кроме этого, нормативы или стандарты для таких тестов очень ограничены, поэтому об их способности идентифицировать дефекты, отличные от тяжелой нечувствительности при синдроме Ларона, пока неизвестно.

Savage и соавт. [529] разработали систему баллов для использования при обследовании детей с задержкой роста на предмет дефицита рецептора ГР на основании пяти

https://t.me/medicina_free

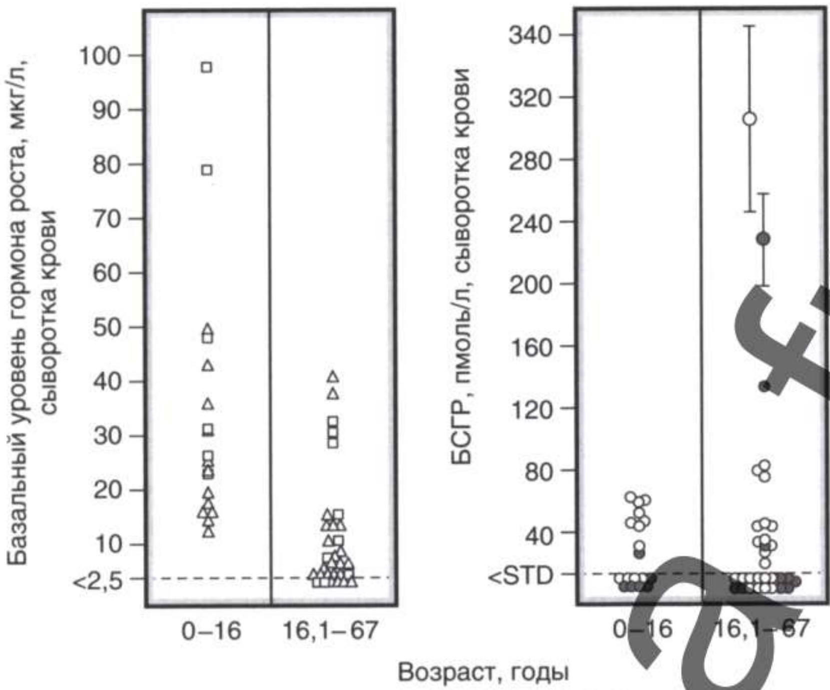


Рис. 2.43. Исследование гормона роста проведено радиоиммунологическим (*прямоугольники*) и иммунорадиометрическим (*треугольники*) методами. Для уровня белка, связывающего гормон роста (БСГР), светлые кружки показывают представительниц женского пола, а темные кружки — мужского. Показана стандартная ошибка среднего (± стандартное отклонение) для уровня БСГР у взрослых группы контроля из Эквадора. STD — стандарт метода. [Из Rosenfeld R.G., Rosenbloom A.L., Guevara-Acquirre J. Growth hormone (GH) resistance due to primary GH receptor deficiency // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. P. 369–390]

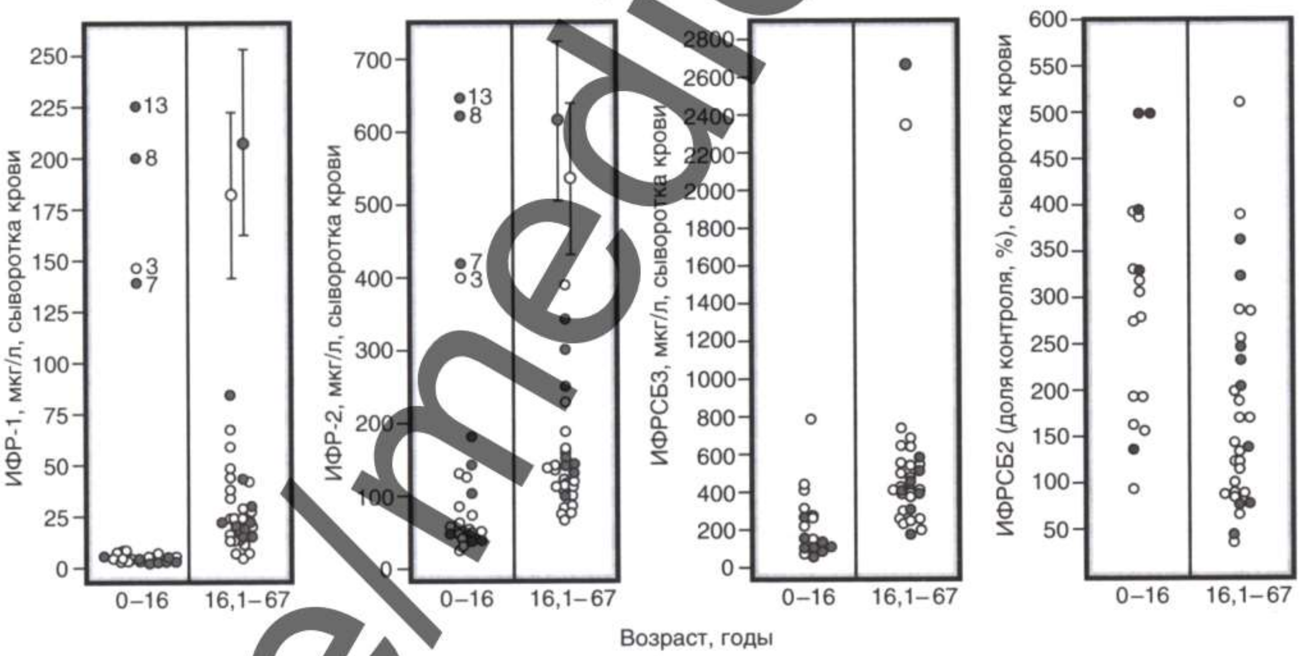


Рис. 2.44. Сывороточные концентрации инсулиноподобных ростовых факторов (ИФР) и ИФР-связывающих белков у пациентов из Эквадора с дефицитом рецептора гормона роста. Светлые кружки обозначают представительниц женского пола, а темные кружки — мужского. Контрольные показатели для взрослых из Эквадора показаны как среднее ± стандартное отклонение для мужчин и женщин, кроме белка, связывающего ИФР (ИФРСБ), для которого большие кружки представляют смешанный сывороточный контроль у мужчин (*темные кружки*) и у женщин (*светлые кружки*). Числа рядом с кружками показывают здоровых детей из Эквадора 3, 7, 8 и 13 лет. [Из Rosenfeld R.G., Rosenbloom A.L., Guevara-Acquirre J. Growth hormone (GH) resistance due to primary GH receptor deficiency // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. P. 369–390]

https://t.me/medicina_free

параметров: (1) базальный сывороточный уровень ГР выше 10 мЕД/л (приблизительно 5 мкг/л); (2) сывороточный уровень ИФР-1 ниже 50 мкг/л; (3) SDS роста ниже −3; (4) сывороточный уровень БСГР ниже 10% (на основании связывания [^{125}I] ГР); (5) подъем сывороточной концентрации ИФР-1 после назначения ГР в 2 раза меньше вариаций в пределах метода (приблизительно 10%). Блюм (Blum) и соавт. [662] предположили, что эти критерии можно усилить следующими мерами: (1) исследование секреторных профилей ГР, а не изолированных базальных концентраций; (2) использование возраст-зависимого норматива и показатель 0-го центиля в качестве точки отсечения при исследовании сывороточных концентраций ИФР-1; (3) использование высокочувствительного иммунного анализа ИФР-1 и определение отсутствия ответа на ГР как неспособность повысить содержание ИФР-1 в сыворотке крови, по крайней мере на 15 мкг/л; (4) определение базального и ГР-стимулированного содержания ИФРСБ3. Эти критерии хорошо согласуются с особенностями в популяции пациентов с дефицитом рецептора ГР в Эквадоре, но это гомогенная популяция с тяжелой нечувствительностью к ГР [125]. Возможность применения этих критериев где-либо еще требует изучения. Важным биохимическим маркером служит ответ ИФР-1 (и, возможно, ИФРСБ3) на стимуляцию ГР [1023].

Дополнительные рассуждения, касающиеся нечувствительности к ГР, включают следующее.

1. Наличие ЗВУР (дополнительно к постнатальной задержке роста) позволяет предположить делеции гена *IGF1*, биологически неактивный ИФР-1 или аномалии рецептора ИФР типа 1.
2. Низкий уровень БСГР предполагает дефект экстрацеллюлярного домена рецептора ГР, но нормальный (или повышенный) уровень БСГР возможен у некоторых пациентов с дефектами рецептора ГР или каскада сигналинга ГР.
3. Повышенная концентрация ИФР-1 (у ребенка с задержкой роста) может предполагать дефект рецептора ИФР типа 1; значительно повышенная — биологическую неактивность ИФР-1 [217].
4. Концентрации ИФРСБ3 и КЛС могут быть повышены у пациентов с молекулярными дефектами ИФР-1.
5. Дефекты STAT5B следует подозревать у детей с доказанной нечувствительностью к ГР, доказанным иммунодефицитом; также сообщают о повышенном уровне ПРЛ в присутствии мутации STAT5B [1031].

Конституциональная задержка роста и развития. Термин *КЗРР* описывает детей с нормальным вариантом темпов созревания, характеризующимся задержкой роста с относительно нормальной его скоростью в детстве, задержкой полового созревания с поздним и замедленным ростовым скачком, а также достижением нормального взрослого роста в рамках целевого диапазона, соответствующего росту родителей (табл. 2.12) [38, 1032]. В детстве рост таких пациентов ниже ожидаемого в соответствии с ростом родителей. КЗРР концентрируется в семьях [1033]. Диагноз КЗРР можно заподозрить у ребенка с низкорослостью, если у одного или обоих родителей в анамнезе есть указание на поздние сроки наступления полового созревания. Костный возраст обычно задержан, поэтому предполагаемый конечный рост находится в пределах нормального диапазона и в соответствии с целевым ростом ребенка, хотя корреляция между предполагаемым и конечным ростом неидеальна, ее нужно рассматривать с осторожностью [43, 1034, 1035]. Предполагаемый конечный рост, особенно когда экстремально задержан костный возраст, обычно превышает достигаемый конечный рост, поэтому его сложно точно предсказать [43, 1035, 1036]. Хотя перечисленные находки могут вести к постановке предварительного диагноза КЗРР, окончательный диагноз можно установить только ретроспективно, после того как ребенок продемонстрирует позднее начало полового созревания и завершит свой рост в нормальном диапазоне, в соответствии с ростом родителей.

https://t.me/medicina_free

Таблица 2.12. Критерии предварительного диагноза «конституциональная задержка роста и развития»

1	В анамнезе нет системного заболевания
2	Нормальное питание
3	Нормальные результаты физикального осмотра, включая пропорции тела
4	Нормальное содержание тиреоидных гормонов и ГР
5	Нормальные результаты исследований формулы крови, скорости оседания эритроцитов, электролитов, мочевины в крови
6	Рост ≤3-го центиля, но с ежегодной скоростью роста >5-го центиля по возрасту
7	Задержка полового созревания: у мальчиков недостижение стадии G2 по Таннеру к возрасту 13,8 года или Р2 к 15,6 года; у девочек недостижение стадии В2 по Таннеру к возрасту 13,3 года
8	Отставание костного возраста
9	Нормальный предполагаемый конечный рост: у мальчиков >163 см (64 дюйма), у девочек >150 см (59 дюймов)

В связи с эстрогеновой стимуляцией, ассоциированной с секрецией ГР, которая происходит во время полового созревания, у детей с КЗРР можно ожидать сниженную секрецию ГР и низкие уровни ИФР-1 по сравнению с вступившими в пубертат ровесниками. Однако содержание ИФР-1 должно быть нормальным для стадии полового созревания, и после предварительной терапии половыми стероидами концентрация ГР в ходе провокационных тестов тоже должна быть нормальной [1003, 1036–1038]. У таких детей обычно наблюдают нормальную ночную секрецию ГР, если группа контроля сформирована правильно [1039].

Часто бывает сложно различить КЗРР и ДГР. Обе группы пациентов имеют SDS роста ниже целевого диапазона SDS и задержку костного возраста. Когда ребенок с КЗРР вступает в возраст, типичный для полового созревания, его скорость роста может оказаться слишком низкой, чтобы исключить ДГР на этом основании. (Скорость роста обычно снижается на протяжении детства до того, как она повысится во время пубертатного ростового скачка; ребенок с КЗРР и задержанным пубертатным ростовым скачком может иметь дополнительно 2 года или более снижения скорости роста, что способно привести к скорости роста <4 см в год.) Если в семейном анамнезе есть явное указание на КЗРР, высока вероятность, что у ребенка также КЗРР, и тщательное длительное наблюдение может быть единственным, что необходимо в таком случае. Увеличение скорости роста после короткого курса терапии половыми гормонами можно рассматривать как доказательство против наличия ДГР [1040]. Однако в некоторых случаях необходимо проводить обследование, чтобы исключить ДГР. У таких детей содержание ИФР-1 и ИФРСБ3 низкое для стадии полового созревания или костного возраста, и недостаточный ответ ГР на провокационные тесты после прайминга половыми стероидами ставит вопрос о наличии ДГР и требует соответствующего обследования с целью поиска лежащей в основе причины (например, интракраниальной опухоли).

Генетическая (семейная) низкорослость. Контроль роста в детстве и достижение конечного роста имеют полигенную природу. Семейный рост влияет на индивидуальный рост человека, и изучение специфических паттернов роста необходимо рассматривать в контексте особенностей семейного роста и телосложения. Как было освещено в начале этой главы, можно провести вычисления, чтобы определить, является ли паттерн роста ребенка приемлемым с учетом роста его родителей. В качестве общего правила следует принять, что ребенок, растущий со скоростью, не согласующейся с показателями сибса или родителей, нуждается в дальнейшем обследовании.

Генетическая задержка роста (ГЗР), также называемая семейной низкорослостью, является нормальным вариантом роста, описывающим рост здоровых людей, чей рост попадает в нижнюю точку распределения роста (то есть ниже 3-го центиля). Их рост соответствует их генетическому потенциалу с учетом родительского роста; таким

https://t.me/medicina_free

образом, их SDS роста находится в пределах диапазона SDS целевого роста. В частности, когда среднеродительский рост существенно ниже или выше среднего, важно внести изменение для уменьшения отклонения по направлению к среднему при расчете диапазона целевого роста.

Хотя различия могут быть неполными, дети с ГЗР в целом отличаются от детей с КЗРР: у детей с ГЗР конечный рост будет ниже 3-го центиля, в то же время дети с КЗРР достигнут конечного роста, соответствующего нормальному диапазону. Среднеродительский рост детей с ГЗР ниже, чем у детей с КЗРР; часто рост обоих родителей ниже 10-го центиля. Рост детей с ГЗР идет по 3-му центилю или ниже, но скорость роста обычно нормальная. Половое созревание начинается и прогрессирует нормально, поэтому костный возраст соответствует хронологическому. Конечный рост у подобных пациентов находится в пределах целевого семейного диапазона [42]. Согласно определению, система ГР/ИФР-1 в норме (как и все другие системы).

Многие заболевания, характеризующиеся задержкой роста, передаются генетически, в том числе нечувствительность к ГР вследствие мутаций гена *GHR*, делеции гена *GH*, мутации генов *PROP1*, *POUF1* и *SHOX*, ПГП, некоторые формы гипотиреоза. Наследуемые неэндокринные заболевания, характеризующиеся задержкой роста, включают остеохондродисплазии и дисморфичные синдромы, ассоциированные с ЗВУР (описаны ранее), врожденные нарушения метаболизма, болезнь почек и талассемию. Определение задержки роста как наследственной само по себе не освобождает от ответственности за поиск лежащей в основе причины задержки роста. Более того, родительский низкий рост может быть результатом невыявленного генетического дефекта, который перешел к ребенку и стал причиной задержки роста у ребенка. Поскольку рост подвержен нормальному распределению в популяции, такое генетическое отличие может быть расценено как мутация или аллельный вариант. Однако чем дальше рост ребенка и его родителя от среднего, тем вероятнее можно расценивать такие нарушения, как аномалию.

Идиопатическую задержку развития определяют как «состояние, при котором рост пациента более чем на 2 SD ниже соответствующего среднего роста для возраста, пола и популяционной группы, когда отсутствует выявленная причина» [1031]. Определение включает детей с КЗРР, с ГЗР и низкорослых детей, у которых не будет задержки полового созревания и чей рост не согласуется с ростом родителей. В связи с этим такое определение включает как нормальных здоровых детей (с ГЗР и КЗРР), так и детей, у которых предполагают наличие неидентифицированного заболевания, нарушающего рост. Нередко бывает нелегко различить эти состояния: КЗРР может быть точно диагностирована только после завершения роста, а ГЗР не исключает наличия наследственного нарушения роста.

У детей с ИЗР возможны недиагностированные нарушения за пределами оси ГР/ИФР-1 (например, недифференцированная хондродисплазия) или нарушения оси гипоталамус–гипофиз–ИФР с минимальными отклонениями, не выявляемыми современными диагностическими тестами [538, 551]. В связи с отсутствием золотого стандарта диагностики ДГР различие между частичным ДГР и ИЗР является чем-то несистемным, сильно зависящим от результата нефизиологических провокационных стимуляционных тестов. Активность различных гаплотипов промоторов ГР может различаться в 6 раз [514, 1041]. У некоторых детей с ИЗР может быть нейросекреторная дисфункция ГР, которую невозможно выявить с помощью современных диагностических тестов [1013, 1014]. Аналогично, хотя тяжелая нечувствительность к ГР при синдроме Ларона может быть выявлена при лабораторном тестировании, частичная нечувствительность к ГР способна оставаться нераспознанной причиной ИЗР [1042].

У многих детей с ИЗР обнаружены гетерозиготные мутации рецептора ГР [550, 553, 1033]. У гетерозигот белок мутантного аллеля может разрушать нормальную диме-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ризацию и ротацию, необходимую для нормальной инактивации рецептора ГР, что ведет к снижению активности ГР и нарушению роста [137]. Кроме этого, у пациентов с ИЗР может быть снижена экспрессия БСГР, у 20% из которых сывороточный уровень БСГР ниже нормального диапазона [1042–1044]. Другие возможные причины частичной нечувствительности к ГР при ИЗР включают гетерозиготные мутации в других компонентах системы роста, относительно большее преимущество блокаторов каскада сигналинга ГР (например, повышенная активность внутриклеточной фосфатазы, синтез таких сигнальных факторов, как SOC2 и CIS), управляемые генами нарушения синтеза ГР или ИФР, а также другие поломки, которые еще предстоит открыть [1045].

Лечение при задержке роста

Когда задержка роста — следствие хронического заболевания, такого как почечная недостаточность, муковисцидоз или мальабсорбция, терапия в первую очередь должна быть направлена на лечение заболевания, лежащего в основе. Хотя у таких детей возможно ускорение роста на фоне терапии ГР или ИФР-1, полное наверстывание требует коррекции медицинской проблемы, вызвавшей задержку роста. Если лечение заболевания, лежащего в основе задержки роста, включает глюкокортикоиды, задержка роста может быть особенно выражена, а ее коррекция до того, как будет снижена доза или прекращена терапия глюкокортикоидами, маловероятна.

Коррекция задержки роста, обусловленной хроническим гипотиреозом, требует адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами. Как было изложено ранее, терапия тиреоидными гормонами приводит к потрясающему скачку роста, но также значительно ускоряет прогрессирование костного возраста, потенциально ограничивая конечный рост.

ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ ЗАДЕРЖКЕ РОСТА

КЗРР представляет собой нормальный вариант роста с задержанным половым созреванием и нормальным взрослым конечным ростом. За большинством пациентов можно наблюдать при тщательном обследовании, чтобы исключить другие причины аномального роста или задержки полового созревания в сочетании с соответствующим объяснением и консультированием. Наличие в семейном анамнезе КЗРР часто становится подтверждением диагноза. Исследование костного возраста и таблица Бэйли-Пинно (Bayley-Pinneau) часто помогают объяснить потенциал нормального роста пациенту и его родителям. Предполагаемый конечный рост обычно больше, чем достигнутый, особенно если костный возраст слишком задержан, но это сложно точно предсказать [43, 1034, 1046].

Иногда возможна стигматизация низкорослости и задержки полового созревания, психологически калечащая пациентов детского и подросткового возраста. Некоторые подростки с задержанным половым созреванием имеют низкие самооценку и социальную активность [1047]. У таких пациентов, а также если на основании общей клинической картины предвидится задержка полового созревания, свою роль может сыграть, если это целесообразно, назначение коротких курсов андрогенов.

Андрогены (оксандролон и тестостерон). Два аспекта КЗРР у мальчиков решаются терапией андрогенами: низкорослость, особенно у мальчиков 10–14 лет, и задержка полового созревания после 14 лет. В младшей группе, где КЗРР рассматривают как причину задержки роста, пероральный прием синтетического андрогена оксандролона активно использовали для ускорения роста, чтобы рост увеличивался до нормального диапазона (или ближе к нему) быстрее, чем это было бы без лечения [1048]. В нескольких контролируемых исследованиях [1032, 1049–1053] терапия

https://t.me/medicina_free

оксандролоном на протяжении периода от 3 мес до 4 лет увеличивала линейную скорость роста на 3–5 см в год без побочных эффектов и уменьшения достигнутого [1053–1055] или предполагаемого [1050, 1054, 1056] конечного роста. (Такое лечение не увеличивает конечный рост этих мальчиков.) Стимулирующие рост эффекты оксандролона связаны с его андрогенными и анаболическими эффектами в большей степени, чем с усилением оси ГР/ИФР-1 [1057, 1058]. Отсутствие определяемого воздействия на ось ГР/ИФР-1, возможно, отражает тот факт, что оксандролон не может быть ароматизирован до эстрогенов. В настоящее время рекомендовано лечение в дозе от 0,05 до 0,1 мг/кг ежедневно внутрь.

Оксандролон — относительно слабый андроген, и при его применении стимулируется лишь минимальная пубертатная маскулинизация. Мальчикам старшего возраста, испытывающим максимальные переживания от задержки полового созревания, успешно назначали введение тестостерона энантата℘ [1048, 1049, 1059]. Критерии лечения у таких подростков должны включать следующие: (1) минимальный возраст 14 лет; (2) рост ниже 3-го центиля; (3) стадия полового созревания по Таннеру G2 с ранним утренним уровнем тестостерона в сыворотке крови менее 3,5 нмоль/л (<1 нг/мл); (4) низкая самооценка, которая не изменяется в ответ на убедительные беседы. Терапия состоит из внутримышечного введения тестостерона энантата℘ 50–100 мг каждые 3–4 нед, всего 3–6 инъекций [1047, 1057, 1059, 1060]. У пациентов обычно появляются вторичные половые признаки к четвертой инъекции, а рост ускоряется до 10 см в год. Тестостерон ускоряет рост, действуя напрямую, увеличивая синтез ГР, может обладать прямым действием на секрецию ИФР-1 [999, 1037, 1057, 1061–1063]. Краткосрочные режимы терапии тестостероном не приводят к ускоренному костному созреванию, уменьшению взрослого роста или к подавлению полового созревания [1064]. Важно подчеркнуть, информируя пациента, что он здоров, и кратковременная терапия назначена лишь для того, чтобы половое созревание началось раньше, чем оно начнется само по себе, и что лечение не увеличит его конечный рост. В таких случаях комбинация краткосрочной терапии андрогенами, повторное обследование и консультирование способны помочь мальчикам с КЗРР совладать со сложным подростковым периодом.

Доступность нескольких новых форм тестостерона, одобренных для взрослых с гипогонадизмом, предоставляет подросткам возможность выбирать между различными видами заместительной терапии андрогенами. Применение тестостеронового геля безболезненно, он легко наносится и доказал свою популярность с момента появления [1065]. Однако существуют опасения по поводу контаминации окружающей среды, включая сообщения о ППС у детей вследствие использования топических препаратов тестостерона взрослыми дома [1066–1068]. Если прописаны топические стероиды, необходимы тщательные инструкции во избежание неумышленного воздействия препаратов на окружающих. Тестостероновые пластыри также позволяют избегать инъекций, но нередко пациенты их плохо переносят в связи с местными кожными реакциями. Наиболее недавние препараты тестостерона включают растворы, применяемые в подмышечной области и в виде назального геля. Еще один недостаток этих топических стероидных препаратов и трансдермальных пластырей — необходимость ежедневного нанесения. Дозирование этих альтернативных форм препаратов у детей и подростков не было установлено, и необходимо соблюдать осторожность, чтобы предотвратить применение слишком высоких доз, что может ухудшить конечный рост.

Пациентов необходимо обследовать повторно, чтобы удостовериться, что они вступили в «истинное» половое созревание. Через год после лечения тестостероном у мальчиков должны определяться увеличение тестикул и повышение уровня тестостерона в сыворотке крови до пубертатного диапазона. Это не тот случай, когда следует рассматривать диагностику гипоталамо-гипофизарной недостаточности или гипогонадотропного гипогонадизма. Хотя у таких пациентов диагноз «конституциональная

https://t.me/medicina_free

задержка роста» остается наиболее вероятным, у некоторых выявляют дефицит гонадотропинов, особенно если пациенты остаются на препубертатной стадии созревания в позднем подростковом возрасте.

Обращение за медицинской помощью при КЗРР более типично для мальчиков, чем для девочек. Когда КЗРР становится проблемой у девочек, возможно назначение краткосрочной терапии эстрогенами, но ускорение прогрессирования костного возраста при дозах, усиливающих рост и половое созревание, более выражено.

Гормон роста. Конечный рост ребенка с КЗРР будет в рамках нормального диапазона и в соответствии с генетическим потенциалом ребенка. Этим детям не нужна терапия для достижения нормального роста. Однако, как было изложено ранее, диагноз КЗРР не может быть подтвержден до периода позднего полового созревания и достижения нормального роста. В связи с этим в некоторых случаях может быть сложно отличить этих детей от детей с ИЗР или ДГР. В таких случаях возможна неуверенность в плане того, будет ли конечный рост находиться в пределах нормального диапазона, и есть резон пересмотреть план лечения для попытки увеличения конечного роста. Если лабораторные исследования подтверждают ДГР, тогда лечение ГР будет рекомендовано. Если нет доказательств ДГР, решение, касающееся терапии ГР, будет таким же, как при использовании ГР в лечении ИЗР (освещено далее).

По определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA — от англ. Food and Drug Administration), показания для терапии ГР включают для ИЗР критерий, в соответствии с которым ребенок имеет «скорость роста, которая, вероятно, не позволит ему достичь нормального взрослого роста». Ребенок с КЗРР, который по ожиданиям должен достичь нормального конечного роста, не будет соответствовать этому определению. Несмотря на это обстоятельство, отчасти вследствие неопределенности диагноза и невозможности точно предсказать конечный рост, базы данных по детям с ИЗР, леченным ГР, включают, помимо прочего, данные детей с КЗРР. Исследования по лечению ГР при ИЗР могут включать детей со значительной задержкой костного возраста [1069, 1070], по крайней мере, у тех, кто имеет КЗРР. В связи с этим данные исходов терапии ГР при ИЗР (см. далее) можно рассматривать как проявление ожидаемого исхода терапии ГР детей с КЗРР. Более того, в связи с тем, что ожидаемое увеличение предполагаемого конечного роста при лечении ИЗР с применением ГР пропорционально задержке костного возраста на момент начала лечения [1071], на фоне терапии ГР прибавка роста при КЗРР может быть больше, чем при терапии ИЗР. Однако в ретроспективном исследовании, в котором специально изучали исходы терапии ГР при КЗРР, не обнаружено различий в конечном росте между леченными ГР и остававшимися без лечения или получавшими тестостерон [1072].

Ингибиторы ароматазы. В свете важной роли эстрогенов в процессе скелетного созревания ингибиторы ароматазы можно было бы использовать в комбинации с терапией андрогенами для предотвращения ускорения костного возраста и дальнейшего увеличения взрослого конечного роста [808, 1073]. Одно сообщение о комбинированном использовании ингибитора ароматазы (летрозола) и тестостерона не предоставило ясного ответа на вопрос, способствует ли добавление ингибитора ароматазы увеличению конечного роста мальчиков с КЗРР. В то же время близкий к конечному рост мальчиков, леченных летрозолом и тестостероном, был выше, чем у получавших только тестостерон. Мальчики, леченные летрозолом, на момент этого измерения роста были на год старше и имели более высокий среднеродительский рост [1073]. Кроме этого, мальчики, леченные одним тестостероном, достигли роста, близкого к конечному, в пределах нормального диапазона (в соответствии с диагнозом КЗРР). При недостаточных данных по долгосрочной безопасности применения ингибиторов ароматазы у мальчиков в пубертатном периоде существующих данных недостаточно, чтобы определить роль ингибиторов ароматазы в лечении КЗРР.

https://t.me/medicina_free

Номенклатура и оценка потенциала. Номенклатура различных биосинтетических препаратов ГР отражает источник и химический состав продукта. *Соматропин* относится к ГР с той же аминокислотной последовательностью, которая обычно встречается у человеческого ГР. Соматропин из гипофиза человека обозначают сокращенно как *ГР* или *пит-ГР*; соматропин рекомбинантного происхождения обозначают как *рекомбинантный ГР* или *рГР*. *Соматрем*® относится к рекомбинантному ГР метионинового происхождения и сокращенно обозначается *мет-рГР*. Хотя последний является более антигенным препаратом, это свойство не имело клинического значения. Несмотря на наличие антител к ГР, ростовой ответ на мет-рГР был аналогичен таковому при лечении рГР [1074, 1075]. Это производное ГР сейчас недоступно для применения. В данном обсуждении мы будем использовать для обозначения биосинтетических препаратов аббревиатуру ГР.

Биологический потенциал коммерчески доступных биосинтетических препаратов ГР, выраженный в международных единицах на миллиграмм, второго, по данным Всемирной организации здравоохранения, рекомбинантного ГР референсного реагента для соматропина 98/574, составляет 3 МЕ/мг [1076]. Необходимо стандартизировать ранние препараты ГР по биологическим методам в связи с вариабельной техникой производства (например, экстракция, очистка в колонке). Наиболее распространенными биологическими методами были метод оценки набора массы тела крыс после гипофизэктомии, метод оценки толщины большеберцовой кости и более чувствительный метод оценки пролиферации лимфомы Nb2-крыс [1077–1079]. С появлением очищенных и абсолютно эквивалентных рекомбинантных продуктов ГР потребность в биологических методах стала реквизитом FDA в большей степени для подтверждения биологической активности, чем для оценки потенциальных различий между препаратами. Биологические методы практически заменены на метод связывания *in vitro* с использованием рецепторов ГР или БСГР, полученных молекулярными методами.

Историческая перспектива. Поскольку у нелеченых пациентов с ДГР ярко выражена задержка роста (в среднем преимущественно −5 SDS [1080, 1081]), понятна клиническая необходимость использовать терапию ГР сразу, как только появляется такая возможность [987]. Действие ГР высокоспецифично в отношении вида животного, и человек не отвечает на ГР животного происхождения (за исключением ГР от других приматов) [1082]. Человеческие трупные питуитарные железы были на протяжении многих лет практически единственным источником ГР для лечения ДГР, и более чем 27 000 детей с ДГР во всем мире лечили пит-ГР [1083]. Ограничение снабжения пит-ГР, использование низких доз и прерывистые режимы терапии приводили к неполной прибавке роста; обычно терапию прекращали у мальчиков, достигавших роста 165 см (5 футов 5 дюймов), а у девочек — 152 см (5 футов). Тем не менее такая терапия ускоряла линейный рост, и у многих пациентов увеличивался взрослый конечный рост. Взаимосвязь доза–ответ и связь возраста с ответом на ГР были уточнены в этот период [1084].

Распространение пит-ГР было приостановлено в США и большей части Европы в 1985 г. в связи с наличием причинно-следственной взаимосвязи с болезнью Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) — редкой и фатальной губчатой энцефалопатией, так как ранее сообщали, что она в состоянии ятрогенно проникать в ткани человека. В Северной Америке и Европе это нарушение встречается с частотой приблизительно 1 случай на 1 млн в общей популяции, и оно особенно редко развивается до 50-летнего возраста. К настоящему моменту у более чем 200 молодых взрослых, получавших человеческие трупные питуитарные препараты, была диагностирована БКЯ с печальной вероятностью, что все пораженные пациенты умрут от этого заболевания [1085–1087]. Манифестация БКЯ произошла через 5–42 года после лечения, со сред-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ним инкубационным периодом 17 лет [1087]. Среди американцев, начавших лечение после того, как в США в 1977 г. стали применять новые методы очистки гормона, случаев БКЯ не выявлялось.

К тому времени, когда был выявлен риск применения ГР питуитарного происхождения, биосинтетический ГР проходил исследование безопасности и эффективности [1074, 1088, 1089]. Оригинальный рекомбинантный ГР копировал пит-ГР в отношении анаболического и метаболического действий и был скрупулезно изучен с точки зрения моноизомеризма, антигенных бактериальных продуктов и любого рода токсинов. ГР универсально заменил пит-ГР в качестве общепринятого лечения детей с ДГР.

Режимы терапии. Рекомендуемая стартовая терапевтическая доза ГР у детей с ДГР составляет 0,18–0,35 мг на 1 кг массы тела в неделю, препарат вводят 1 раз в день в течение 7 дней [1090]. Альтернативные режимы предполагали введение препарата 6 дней в неделю или 3 дня в неделю — режимы с той же недельной дозой, но они оказались неудачными. В целом ростовой ответ на ГР является функцией логарифма вводимой дозы, поэтому дальнейшее увеличение дозы увеличивает скорость роста [1083, 1084, 1091], но ежедневность введения может быть наиболее важным параметром лечения [1092]. Подкожное и внутримышечное введение обладает эквивалентной стимулирующей рост активностью [1093]; сейчас второй способ используют редко. На настоящий момент все коммерчески доступные препараты ГР дают сравнимые ростовые результаты.

Ростовой ответ на экзогенный ГР варьирует в зависимости от частоты введения, дозы, возраста (бóльшая абсолютная прибавка роста у детей младшего возраста, хотя не обязательно большее значение SDS скорости роста), массы тела, типа и количества рецепторов ГР (оценивают по содержания БСГР в сыворотке крови) и, возможно, сезонности [557, 1094–1097]. Несмотря на это, общепринятые режимы ежедневного введения ГР в рекомендуемой дозе обычно увеличивают рост у детей с дефицитом ГР с уровня до лечения, соответствующего 3–4 см в год, до 10–12 см в год на 1-м году лечения и 7–9 см в год на 2-м и 3-м годах лечения. Эффективность лечения ГР прогрессивно снижается, этот процесс не совсем понятен. Важность частоты введения препарата проиллюстрирована (рис. 2.45 и 2.46) данными из тщательно выполненной оценки ростовых ответов у препубертатных ранее не леченных детей с ДГР, рандомизированных на введение ГР 3 раза в неделю или ежедневно в той же суммарной общей дозе (0,30 мг/кг в неделю) [1092]. Средняя общая прибавка роста за этот период была на 9,7 см больше у пациентов с ежедневным введением (38,4 против 28,7 см, p <0,0002), с аналогичными прибавками в костном созревании и отсутствием ускорения начала полового созревания. Средний SDS роста в конце 4-го года был +0,2, что соответствует средним нормальным значениям для возраста. В исследованиях с использованием различных доз ГР, с учетом пола, ответа на терапию и концентраций ростовых факторов продемонстрирована потребность в большем совершенствовании и индивидуализации современных терапевтических режимов [1098, 1099].

С помощью усовершенствованных математических моделей [1091, 1100] тестировали различные лабораторные и ауксологические показатели, влияющие на ответ на терапию ГР. Поскольку возраст на момент начала лечения обратно коррелирует с ростовым ответом и в связи с тем, что детям с меньшими ростом и массой тела необходимо меньше ГР (с выраженным экономическим преимуществом), важно оценивать данные роста у детей, рано начавших лечение. В краткосрочных исследованиях с участием 134 пациентов [1101–1103], леченных до 3-летнего возраста, к 4 годам лечения произошел выраженный ростовой скачок, со средней прибавкой роста, соответствующей 3 SDS, что позволило большинству детей достичь их нормального ростового диапазона к середине детства. В одном исследовании [1101] средний рост достигал –0,4 SDS после 8 лет лечения. Близкий к конечному рост 13 пациентов, леченных до 5-летнего возраста [1104], значительно не отличался от среднеродительского целе-

https://t.me/medicina_free

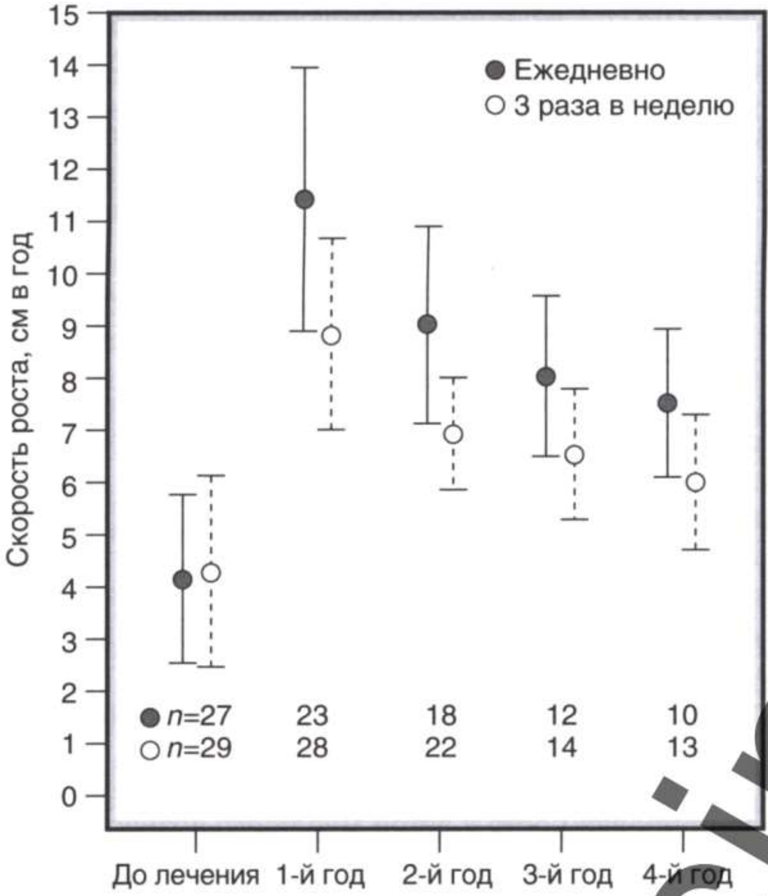


Рис. 2.45. Ежегодная скорость роста (среднее значение ± стандартное отклонение) для пациентов препубертатного возраста с дефицитом гормона роста до и во время 4 лет лечения препаратом гормона роста: контраст между результатами инъекций, проводимых ежедневно и 3 раза в неделю. Каждый год средняя годовая скорость роста в группе ежедневных инъекций была значительно больше, чем при введении 3 раза в неделю, хотя значимость различий уменьшалась от 1-го года к 4-му. [Из MacGillivray M.H., Baptista J., Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone deficient children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 1806–1809. Воспроизведено с разрешения М.Х. МакГилливрей (M.H. MacGillivray)]

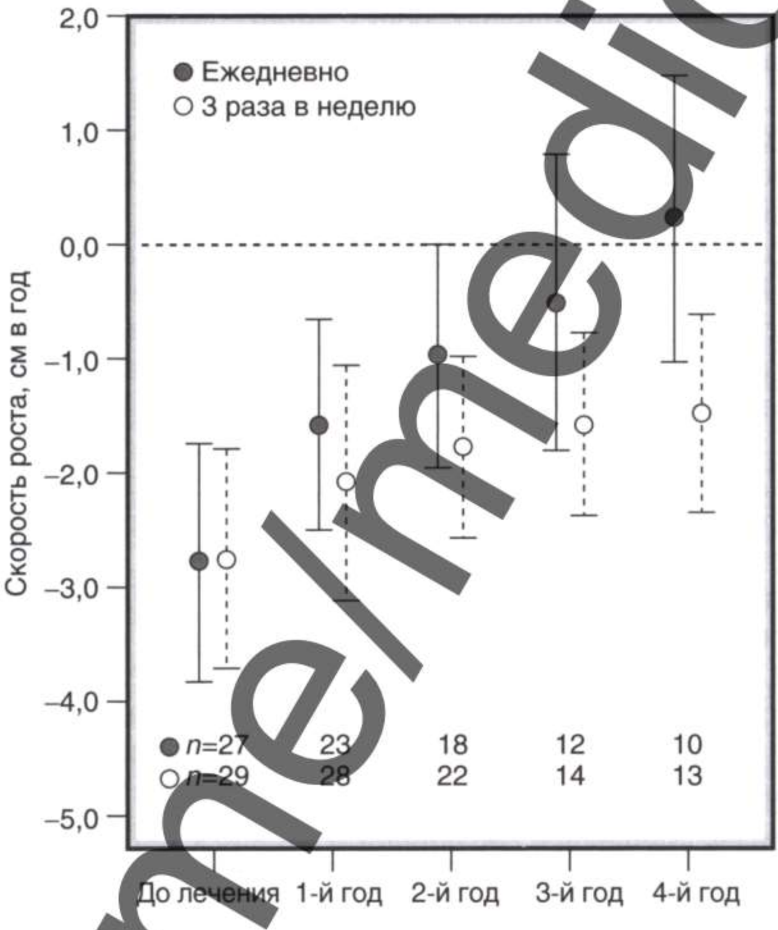


Рис. 2.46. Число стандартных отклонений от среднего (SDS) роста препубертатных пациентов с дефицитом гормона роста до и во время 4 лет лечения препаратом гормона роста: контраст между результатами (среднее значение ± стандартное отклонение) инъекций, проводимых ежедневно и 3 раза в неделю. Среднее SDS в группе ежедневных инъекций было значительно больше на протяжении всего периода лечения. Более молодые пациенты имели самое большое увеличение SDS роста, и влияние возраста было наиболее заметно в группе ежедневных инъекций. [Из MacGillivray M.H., Baptista J., Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone deficient children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 1806–1809. Воспроизведено с разрешения М.Х. МакГилливрей (M.H. MacGillivray)]

https://t.me/medicina_free

вого роста (–0,9 против –0,7 SDS). В группе 25 детей, леченных до возраста 12 мес [1105], взрослый рост также соответствовал целевому, несмотря на низкие дозы и менее частое введение. При анализе постмаркетинговых данных для разработки модели прогнозирования роста бóльшая прибавка роста по отношению к количеству ГР отмечена у очень маленьких детей, но кажущаяся сниженная чувствительность к эндогенному ГР в раннем младенчестве осложняет интерпретацию этих данных [1106].

Исходы — взрослый конечный рост. Лечение детей с дефицитом роста пит-ГР значительно увеличило показатели их конечного роста, хотя у большинства конечный рост был ниже –2 SD [1107]. Это, вероятно, было обусловлено применявшимися относительно низкими дозами, а также перерывами в лечении и более короткой продолжительностью по сравнению с современным лечением.

Пациенты, леченные биосинтетическим ГР [987, 1104, 1107–1116], имеют улучшение показателей SDS конечного взрослого роста, со средним конечным ростом более чем у 1400 пациентов, соответствующим приблизительно –1,3 SD. Результаты из двух наиболее крупных баз данных [1108, 1110, 1115–1117], аккумулирующих опыт Северной Америки и Европы, согласно сообщениям детских эндокринологов, продемонстрированы в табл. 2.13.

Несмотря на использование терапии ГР, продолжительные исследования до сих пор показывают, что большинству пациентов не удается достичь их генетического целевого роста. Изучение конечного взрослого роста 121 пациента с ДГР, леченным с детства в рамках исследования ГР Генентех (Genentech), показало средний взрослый рост у женщин и мужчин, соответствующий –0,7 SDS, со 106 пациентами в пределах 2 SDS для здоровых взрослых американцев [1113]. Даже среди этих пациентов, находившихся под тщательным наблюдением, зарегистрировано отклонение от среднеродительского роста от –0,4 до –0,6 SDS. Достижение генетического целевого роста возможно, однако шведская подгруппа [в базе данных международного иссле-

Таблица 2.13. Взрослый рост у детей с дефицитом гормона роста, леченных биосинтетическим гормоном роста

Исследование	Пол	*N*	Доза ГР, мг/кг в неделю	Длительность, годы	Возраст, годы	SDS роста	Изменение SDS роста	Рост против СЦР
KIGS*	М	351	0,22	7,5	18,2	–0,8	+1,6	–0,2
	Ж	200	0,20	6,9	16,6	–1,0	+1,6	–0,2
KIGS (Швеция)†	М	294	0,23	8,4	18,5	–0,9	+1,8	+0,2
	Ж	107	0,23	8,5	17,4	–0,7	+2,1	+0,2
NCGS‡	М	2095	0,28	5,2	18,2	–1,1	+1,4	–0,7
	Ж	1116	0,29	5,0	16,7	–1,3	+1,6	–0,9

* Данные из Reiter E.O., Price D.A., Wilton P. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 2047–2054.
† Данные из Westphal O., Lindberg A., Swedish KIGS National Board. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone // Acta. Paediatr. 2008. Vol. 97. P. 1698–1706.
‡ Данные из August G.P., Julius J.R., Blethen S.L. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience. Pediatrics. 1998. Vol. 10. N. 2 (2, Pt. 3). P. 512–516. Обновленные данные NCGS получены от Dana K., Baptista J., Blethen S.L. (персональные контакты, 2001).
Примечание. KIGS (от англ. Pharmacia Kabi International Growth Study) — международное исследование роста компании «Фармация Каби»; NCGS (от англ. Genentech National Cooperative Growth Study) — национальное кооперативное исследование роста компании «Генентех»; Ж — женщины; М — мужчины; СЦР — среднеродительский целевой рост.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

дования роста Каби (KIGS)] леченных соответствующим образом пациентов достигла среднего SDS конечного роста −0,32, что было эквивалентно среднеродительскому целевому росту [1117]. В недавнем исследовании шведской подгруппы обнаружено, что SDS конечного роста больше, чем среднеродительского целевого роста на +0,2 (см. табл. 2.13) [1108].

Факторы, для которых была показана корреляция с увеличением конечного роста у леченных ГР детей с ДГР, включают исходный рост, меньший возраст на момент начала лечения, бо́льшую продолжительность лечения (особенно в период полового созревания) и бо́льшую скорость роста во время первого года лечения (рис. 2.47 и 2.48) [1116]. Ускоренный рост и соответствующий улучшенный конечный взрослый рост, хотя и с некоторым дублированием, были продемонстрированы у детей с ДГР, имевших один или оба аллеля *GHRd3* (то есть с делецией экзона 3) [557, 1118, 1119]. Данные Национального кооперативного исследования роста (NCGS) и KIGS продемонстрировали, что рост, набранный во время полового созревания у пациентов с ДГР, был в целом сравним с аналогичным показателем здоровых детей с задержанным костным возрастом [1115, 1120]. Как можно ожидать на основании этого наблюдения, у пациентов с ДГР конечный рост коррелирует с ростом на момент начала полового созревания [1096, 1112, 1121–1123]. В связи с этим следует прилагать все усилия для увеличения роста до периода полового созревания, и задержка в диагностике и начале терапии, вероятно, вносит вклад в формирование недостаточного роста, о котором все еще сообщают во многих исследованиях.

Терапия ГР детей с ДГР вследствие краниального облучения представляет особый случай при исследовании исхода конечного роста. У подобных детей, получавших краниальное облучение для лечения опухолевых заболеваний, лечение ГР не начинают, пока нет доказательств отсутствия опухоли. Это становится причиной задержки между диагностикой и началом лечения ДГР. Конечный рост отрицательно коррелирует с длительностью времени отсрочки терапии [1124]. Кроме этого, пациенты, получавшие спинальное облучение в дополнение к краниальному, имеют

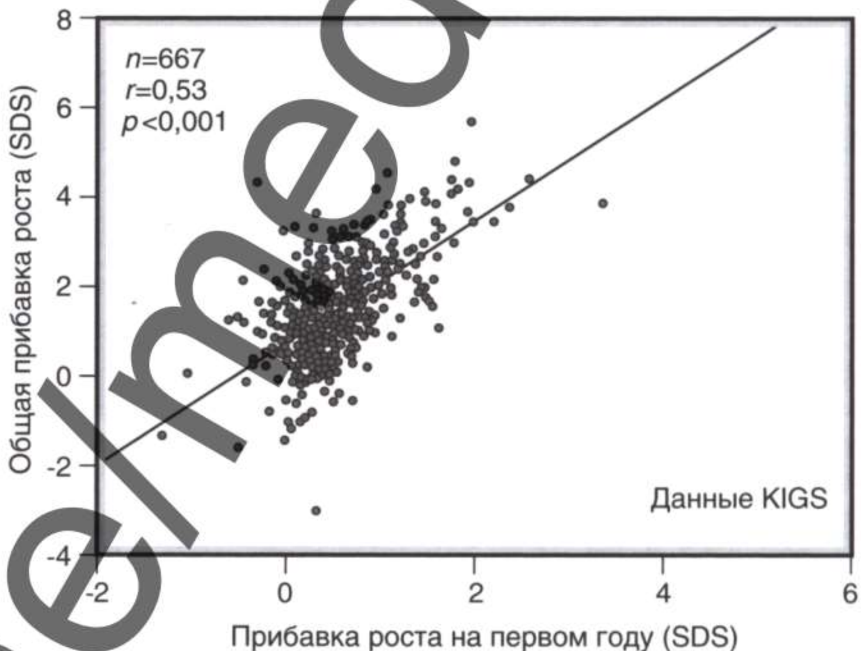


Рис. 2.47. Взаимосвязь между изменением на 1-м году лечения числа стандартных отклонений (SDS) от среднего роста и общим изменением SDS роста с момента начала лечения препаратом гормона роста и до достижения роста, близкого к конечному, у детей с идиопатическим изолированным дефицитом гормона роста. KIGS — база данных международного исследования роста компании «Фармация Каби» (Kabi International Growth Study). [С изменениями из Reiter E.O., Price D.A., Wilton P. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 2047–2054]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

более низкий конечный рост ввиду нарушения роста позвоночника после облучения [1124, 1125].

В попытке увеличить конечный рост пациентов с ДГР изучали использование высоких доз ГР в период полового созревания. В основе идеи лежал тот факт, что во время пубертатного ростового скачка происходит увеличение секреции ГР в 2–4 раза с соответствующим выраженным повышением уровня ИФР1 и пубертатным ростовым скачком, который в норме составляет приблизительно 17% взрослого мужского роста и 12% взрослого женского роста. В более ранних исследованиях Стэнхоупа (Stanhope) и соавт. [1126, 1127] обнаружено, что небольшая разница в прибавке роста была возможна, когда подростки получали 30 против 15 МЕ/м² в неделю ГР (приблизительно 0,04 против 0,02 мг/кг в день). Маурас (Mauras) и соавт. [1128] изучали более высокие дозы ГР (0,1 против 0,043 мг/кг в день) и обнаружили, что большие дозы приводили к увеличению роста, близкого к конечному, на 4,6 см. Среднее SDS роста, достигнутого в группе, получавшей ГР в дозе 0,043 мг/кг в день (как в более ранних сообщениях [1113]), было −0,7±0,9, а в группе, получавшей 0,1 мг/кг в день, — 0,0±1,2. Более высокие дозы ГР не приводили к большему ускорению созревания костной ткани.

Другой метод, который применяли для попытки увеличения конечного роста у пациентов, леченных ГР, заключался в изменении дозы ГР для достижения целевых значений ИФР-1 вместо лечения фиксированной дозой, рассчитанной на основании массы тела [1129, 1130]. В исследовании Коэна (Cohen) и соавт. обнаружено, что при стремлении к высокому уровню ИФР-1 (до среднего уровня SDS ИФР-1 около +1,5) происходило увеличение скорости роста по сравнению с двумя группами контроля, в которых среднее SDS соответствовало приблизительно +1 [1129]. Для достижения этого уровня ИФР-1 было необходимо приблизительно в 3 раза больше ГР (0,11 против 0,041 и 0,033 мг/кг в день в группах сравнения) [1129]. В исследовании Марчисотти (Marchisotti) и соавт. [1130] различия уровней ИФР-1 между группами (+0,8 против −0,3 SDS) были даже выше, чем в работе Коэна (Cohen) и соавт. [1129],

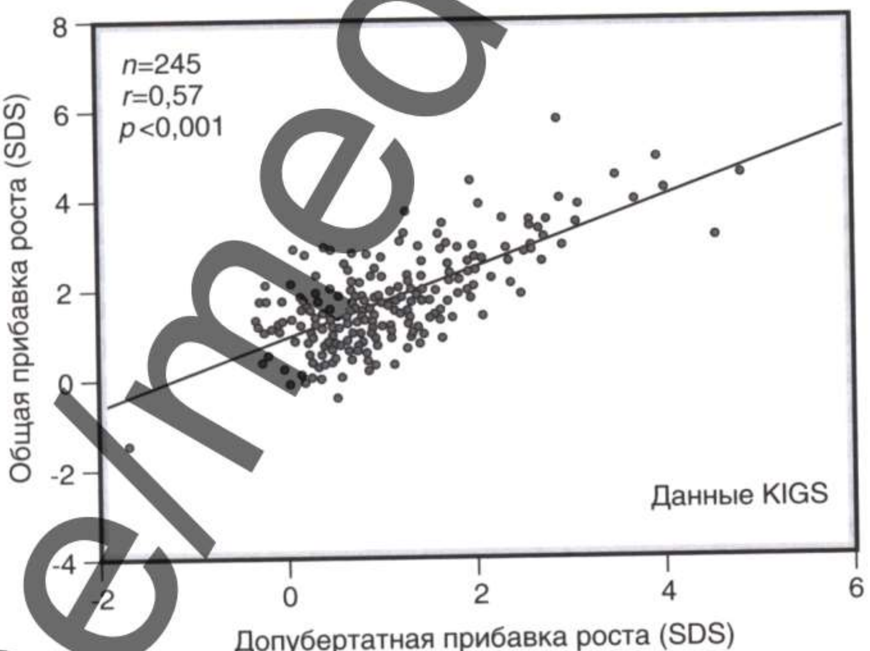


Рис. 2.48. Взаимосвязь между препубертатными изменениями числа стандартных отклонений (SDS) от среднего роста и общим изменением SDS роста с момента начала лечения препаратом гормона роста и до достижения роста, близкого к конечному, у детей с идиопатическим изолированным дефицитом гормона роста. KIGS — база данных международного исследования роста компании «Фармация Каби» (Kabi International Growth Study). [С изменениями из Reiter E.O., Price D.A., Wilton P. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 2047–2054]

https://t.me/medicina_free

но в исследовании Марчисотти (Marchisotti) между группами не было обнаружено различий по скорости роста. Различия в дозах ГР были значительно меньше (0,038 против 0,30 мг/кг в день). Ожидаемо, что более высокие дозы приводят к большей скорости роста, но до сих пор неизвестно, приводит ли достижение специфического уровня ИФР-1 к увеличению конечного роста, а также неизвестно, оказывают ли эти дозы побочные эффекты, не наблюдаемые при использовании применяемых в настоящее время обычных доз. Интересной находкой оказался широкий диапазон доз, необходимых для достижения конкретного содержания ИФР-1: группе с высоким целевым уровнем ИФР-1 был нужен ГР в дозе от <0,025 до >0,25 мг/кг в день, в то же время группе с низким целевым уровнем ИФР-1 были необходимы дозы в диапазоне от <0,025 до 0,15 мг/кг в день [1129].

Вклад лечения в нарушение концентрации половых гормонов (например, агонистов ГнРГ, ингибиторов ароматазы) с целью улучшения конечного роста при ДГР и других состояниях освещен далее.

Комбинированный дефицит гормонов гипофиза. Если ДГР — часть синдрома КДГГ, необходимо проводить адресную терапию каждого эндокринного дефицита, как по общим медицинским показаниям, так и для получения максимального эффекта терапии ГР. Дефицит ТТГ часто становится очевиден на начальной стадии терапии, и тиреоидную функцию следует оценивать до начала терапии, в течение первых 3 мес лечения ГР [1131] и в дальнейшем, по крайней мере, ежегодно. Гипофизарно-надпочечниковую ось можно обследовать при проведении стимуляционного теста с инсулином при исследовании ДГР или отдельно, если ДГР диагностирован с использованием другого провокационного теста. Если секреция АКТГ нарушена, пациентам можно назначить самую низкую безопасную поддерживающую дозу глюкокортикоидов, однозначно не более 10 мг/м^2 гидрокортизона в день или меньше, если это возможно. Более высокие дозы нарушают ростовой ответ на терапию ГР, но они показаны при стрессе. Очень важен продолжительный мониторинг возможного развития дефицита глюкокортикоидов, особенно у пациентов с мутациями *PROP1* (было изложено ранее). Однако Ланге (Lange) и соавт. изучали 24 взрослых пациента с выявленным в детстве идиопатическим ИДГР в анамнезе и обнаружили надпочечниковую недостаточность у 10 из них, у половины из которых не было доказательств сохраняющегося ДГР [1132]. Это подтверждает необходимость мониторинга на нарушение секреции АКТГ даже у тех пациентов, у кого предполагают ИДГР.

Дефицит гонадотропинов может быть очевиден у младенца с микропенисом. При этом состоянии можно проводить лечение с применением трех или четырех инъекций тестостерона энантата℘ в дозе 25 мг в первые месяцы жизни [1133]. Лечение в период полового созревания несколько сложнее, необходимо учитывать не только физические и психологические аспекты полового созревания, но и закрытие зон роста. Когда терапию ГР начинают в детстве и рост к подростковому возрасту нормализуется, допустимо начало заместительной терапии половыми стероидами в нормальном возрасте (11–12 лет для девочек, 12–13 лет для мальчиков). У мальчиков терапию можно начать с ежемесячных инъекций 50–100 мг тестостерона энантата℘, постепенно повышая до 200 мг в неделю и соответствующим образом двигаясь к взрослому режиму заместительной терапии, подкрепленному при мониторинге уровня тестостерона в плазме крови. У девочек терапия включает использование конъюгированных эстрогенов или этинилэстрадиола и циклических препаратов, содержащих эстроген и прогестерон.

Мониторинг терапии при ДГР. Пациенты в период лечения ГР должны посещать врача каждые 3–6 мес с целью мониторинга их ответа на лечение (табл. 2.14). Ускорение линейного роста должно быть заметно в первые 6 мес. SDS роста должно повыситься за 1-й год лечения, по крайней мере на 0,25 SDS [1090]. Разработаны терапевтические модели, которые рассчитывают предполагаемую скорость роста в ответ на лечение ГР [1091, 1100, 1134–1136]. Модель [1091], объясняющая 61% вари-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

абельности ростового ответа на 1-м году лечения, включает обратную взаимосвязь с максимальным ответом ГР во время провокационного теста, возрастом и SDS роста минус SDS среднеродительского роста и положительную взаимосвязь с SDS массы тела, дозой ГР и SDS массы тела при рождении [1137, 1138]. Единственным наиболее важным прогностическим фактором для роста на фоне лечения с 2-го по 4-й год признана скорость роста на 1-м году лечения. Эти модели можно использовать для оценки индивидуального ответа на лечение ГР. Если исходный ростовой ответ пациента на лечение ниже предполагавшегося, клиницисту следует задуматься, был ли диагноз ДГР правильным, присутствуют ли дополнительные нарушения, ухудшающие рост (например, гипотиреоз), и достаточно ли комплаентен пациент в отношении проводимого лечения [1135].

Таблица 2.14. Мониторинг терапии гормоном роста

• Тщательное наблюдение детским эндокринологом каждые 3–6 мес.
• Оценка ростового ответа (изменение SDS роста).
• Оценка комплаентности.
• Скрининг возможных побочных эффектов.
• Периодическое определение сывороточных концентраций ИФР-1 и ИФРСБ3.
• Ежегодная оценка тиреоидной функции.
• Решение об изменении дозы на основании показателей ИФР, ростового ответа, сравнения роста с моделью предполагаемого роста.
• Периодическое повторное исследование тиреоидной и надпочечниковой функций

Приемлем мониторинг содержания ИФР-1 после начала терапии ГР и, возможно, в дальнейшем [1090, 1139]. Недостижение уровня ИФР-1 нормального диапазона на фоне лечения одновременно с неадекватным ростовым ответом позволяет предположить недостаточную комплаентность или нечувствительность к ГР. В связи с ассоциацией повышенного содержания ИФР-1 с доказанным раком (см. обсуждение далее) следует рассматривать снижение дозы ГР у пациентов с концентрацией ИФР-1 стойко выше нормального диапазона после первых 2 лет терапии [1090]. Для решения, следует ли использовать уровень ИФР-1 для изменения дозирования ГР, необходимы дополнительные исследования (см. обсуждение выше).

КДГГ может развиться в течение нескольких лет, поэтому у детей первоначально диагностированный ИДГР может трансформироваться в КДГГ. Для выявления центрального гипотиреоза во время лечения нужно исследовать концентрацию T_4 после начала терапии ГР, а в дальнейшем ежегодно. Следует проводить периодическое ретестирование дефицита АКТГ. Нет необходимости рутинно мониторировать тощаковые уровни инсулина и глюкозы, но при подозрении на нарушение контроля гликемии следует определить содержание глюкозы натощак и гликозилированного гемоглобина.

Ростовой ответ на терапию ГР обычно снижается после нескольких лет, но должен оставаться в соответствии или быть выше нормальной скорости роста для возраста на протяжении всего лечения. Использование статистических ростовых терапевтических моделей может оказаться полезным при оценке эффективности терапии [1140–1142]. Субоптимальный ответ на терапию ГР может быть следствием ряда причин: (1) низкая комплаентность; (2) ненадлежащая подготовка ГР для введения или несоблюдение техники инъекций; (3) субклинический гипотиреоз; (4) сопутствующее системное заболевание; (5) избыточная терапия глюкокортикоидами; (6) предшествующее облучение позвоночника; (7) закрытие зон роста; (8) антитела к ГР; (9) неправильный диагноз ДГР как объяснение задержки роста (в частности, у пациента с ИДГР и нормальными результатами МРТ). Хотя 10–20% реципиентов рекомбинантного ГР синтезируют антитела к ГР, такие антитела редко приводят к нарушению роста, за исключением случаев ДГР вследствие делеции гена ГР [1143–1145].

https://t.me/medicina_free

Лечение во время перехода во взрослое состояние и во взрослом возрасте. Растущая проблема в ведении пациентов с ДГР — вопросы оказания помощи после завершения роста [1146]. Это время от середины/конца подросткового периода до середины третьей декады жизни представляет собой нормальную физиологическую фазу, во время которой достигается пик костной и мышечной массы, формируются независимые самодостаточные взрослые характеристики. Это также время, в течение которого пациент переходит из-под опеки педиатрической службы к эндокринологу, который лечит взрослых.

Клинические последствия ДГР у взрослых и потенциальные преимущества терапии ГР у таких пациентов уже были описаны [1147, 1148]. Признаки и симптомы ДГР включают снижение тощей массы тела и объема мускулатуры, увеличение количества жировой ткани, снижение МПКТ, уменьшение переносимости физической нагрузки и повышение уровня холестерина. Взрослые с ДГР имеют значительно повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых причин — находка, потенциально относящаяся к висцеральному ожирению и другим сердечно-сосудистым факторам риска [1149]. У взрослых с ДГР обнаружены «нарушенные психологические показатели благополучия и качества жизни» [1150]. В нескольких плацебо-контролируемых исследованиях показано, что терапия ГР взрослых с ДГР приводит к значимым нарушениям композиции тела, распределения жира, костной плотности и ощущения благополучия [1148].

Учитывая метаболические проблемы, связанные с нелеченым ДГР, продолжение лечения ГР в позднем подростковом периоде у пациента с персистирующим ДГР — очень серьезный момент. Важно задокументировать персистирующий ДГР. Среди практически 500 пациентов с ИДГР 207 (44%) имели нормальное содержание ГР при проведении провокационных повторных тестов [1151, 1152]. И наоборот, приблизительно 96% пациентов с КДГГ со структурными аномалиями гипоталамо-гипофизарной оси или без них имели явный ДГР [1151, 1152]. Наличие множественного дефицита гормонов гипофиза или структурной патологии — достаточное основание для проведения повторного теста. Эти данные неабсолютны, поэтому клинические суждения обладают первостепенной важностью. Точную фармакологическую диагностику ДГР в этой возрастной группе провести сложно, как было показано Магни (Maghnie) и соавт. [1153], предположившими, что значительно меньший ответ ГР, характерный для более старших взрослых, не следует использовать в этой популяции. Результаты тестирования валидности, возможно, воздействовали на дихотомию, наблюдаемую между популяциями пациентов с ИДГР и КДГГ при тестировании «положительных» в ходе провокационных тестов. Как и в детской популяции, кажется разумным не полагаться исключительно на артифициальные точки отсечения при проведении фармакологических провокационных тестов, а рассматривать более широкие клинические и лабораторные данные [1146].

Многие пациенты не хотят продолжать ежедневные инъекции ГР, но полученные данные свидетельствуют в пользу поддерживающего лечения. После 1–2 лет без терапии ГР количество ИФР-1 и ИФРСБ3 стойко снижается относительно исходного уровня [1147, 1154, 1155]. Возобновление терапии ГР нормализует эти показатели, хотя существует четкое указание на гендер-специфические различия потребности в ГР: женщинам нужны более высокие дозы ГР [1147, 1154, 1155]. Может произойти снижение энергии и силы, некоторые данные качества жизни предполагают возраст-специфичные психологические аспекты у пациентов с нелеченым тяжелым ДГР при переходе во взрослую жизнь [1156]. Не хватает исследований со строгим дизайном, в которых изучают качество жизни при лечении ДГР в детстве [1157]. У нелеченых пациентов общая жировая масса тела и объем абдоминального жира значительно увеличиваются, а тощая масса тела теряется по сравнению с контролем, сравнимым с пациентами, получающими ГР, и пациентами, возобновившими терапию [1158, 1159].

https://t.me/medicina_free

Поскольку накопление костной массы до третьей декады жизни не завершено, поздний подростковый период важен с точки зрения достаточного количества ГР для предотвращения остеопении [617, 1146]. Проведено огромное количество исследований по лечению ГР в переходной возрастной группе для оценки вклада в костную минерализацию [1155, 1158, 1160, 1161]. Различия в возрасте возобновления лечения, длительности терапии, дозировании ГР и распределении по полу приводили к разным результатам. В целом, однако, данные поддерживают концепцию, что возобновление терапии на 2 года в переходном периоде предотвращает истощение МПКТ, как это происходит у нелеченых молодых взрослых с персистирующим ДГР.

Также изучали сердечно-сосудистый риск вследствие прекращения лечения ГР. Колао (Colao) и соавт. показали умеренное уменьшение фракции выброса желудочков параллельно с уровнями ИФР при прекращении и возобновлении терапии ГР в группе подростков и взрослых с ДГР [1162]. В целом содержание ИФР-1 было достаточно низким, поэтому кардиологические изменения были относительно небольшими. Необходимо проведение повторных исследований, подтверждающих, что терапия ГР в детстве меняет размеры сердца, но не сердечные функции [1163]. Маурса (Mauras) и соавт. использовали широкий спектр функциональных исследований в аналогичной группе переходного возраста и не смогли продемонстрировать кардиологические изменения [1155], но у их пациентов были относительно высокие концентрации ИФР-1 (в среднем 427 нг/мл) при прекращении лечения ГР, предполагая степень «защищенности» в последующем периоде без лечения ГР. Тем не менее у взрослых с нелеченым ДГР возможны сердечно-сосудистые факторы риска, такие как повышенные концентрации липидов, фибриногена, маркеров воспаления, гомоцистеина и гиперактивация тромбоцитов [1164]. У детей с ДГР в препубертатном возрасте при лечении ГР происходит нормализация уровня гомоцистеина и маркеров окислительного стресса [1165, 1166], что поддерживает мнение о значимости эффектов ГР для сердечно-сосудистого здоровья. В связи с этим сердечные функции и факторы, влияющие на биологическое состояние сосудов, становятся мишенями в спектре ГР-зависимых изменений состава тела.

Эти исследования поддерживают продолжение лечения ГР в позднем подростковом периоде, но в меньших дозах, чем в детстве, чтобы предотвратить сердечно-сосудистый риск, снижение костной минерализации и ухудшение качества жизни. Остается неясным, ассоциировано ли многообразие данных по лечению и ответу на лечение с эффективностью терапии ГР в детском возрасте, но в качестве предикторов клинического состояния на момент повторного начала терапии следует рассматривать период отмены терапии ГР и тяжесть персистирующего ДГР.

После того как подросток с ДГР завершил скелетный рост, проводят исследование на наличие персистирующего ДГР [1167, 1168]. Если у пациента высокая вероятность персистирующего ДГР (то есть КДГГ, ИДГР со структурными аномалиями или подтвержденной генетической мутацией), предполагают его наличие. В противном случае терапию следует прервать на 2–3 мес с последующим повторным обследованием. Рекомендованный алгоритм такого наблюдения представлен на рис. 2.49 [1169].

Как и в детском возрасте, нет идеальной точности лабораторных тестов для диагностики сохраняющегося ДГР. У некоторых пациентов результаты не позволяют ни подтвердить, ни исключить персистирующий ДГР, остаются в промежуточной зоне, что предполагает парциальный ДГР. Если персистирующий ДГР расценивают как существующий или возможный, следует провести оценку состава тела, ИМТ и уровня липидов натощак. Решение о возобновлении терапии ГР в этом случае основано на обсуждении с пациентом и его семьей риска и преимуществ терапии в свете результатов лабораторных тестов и риска метаболических последствий (см. рис. 2.49) [1169]. Кроме этого, решение о продолжении терапии следует принимать с осторожностью, когда существует известный риск сахарного диабета или онкологии. Это также стано-

https://t.me/medicina_free

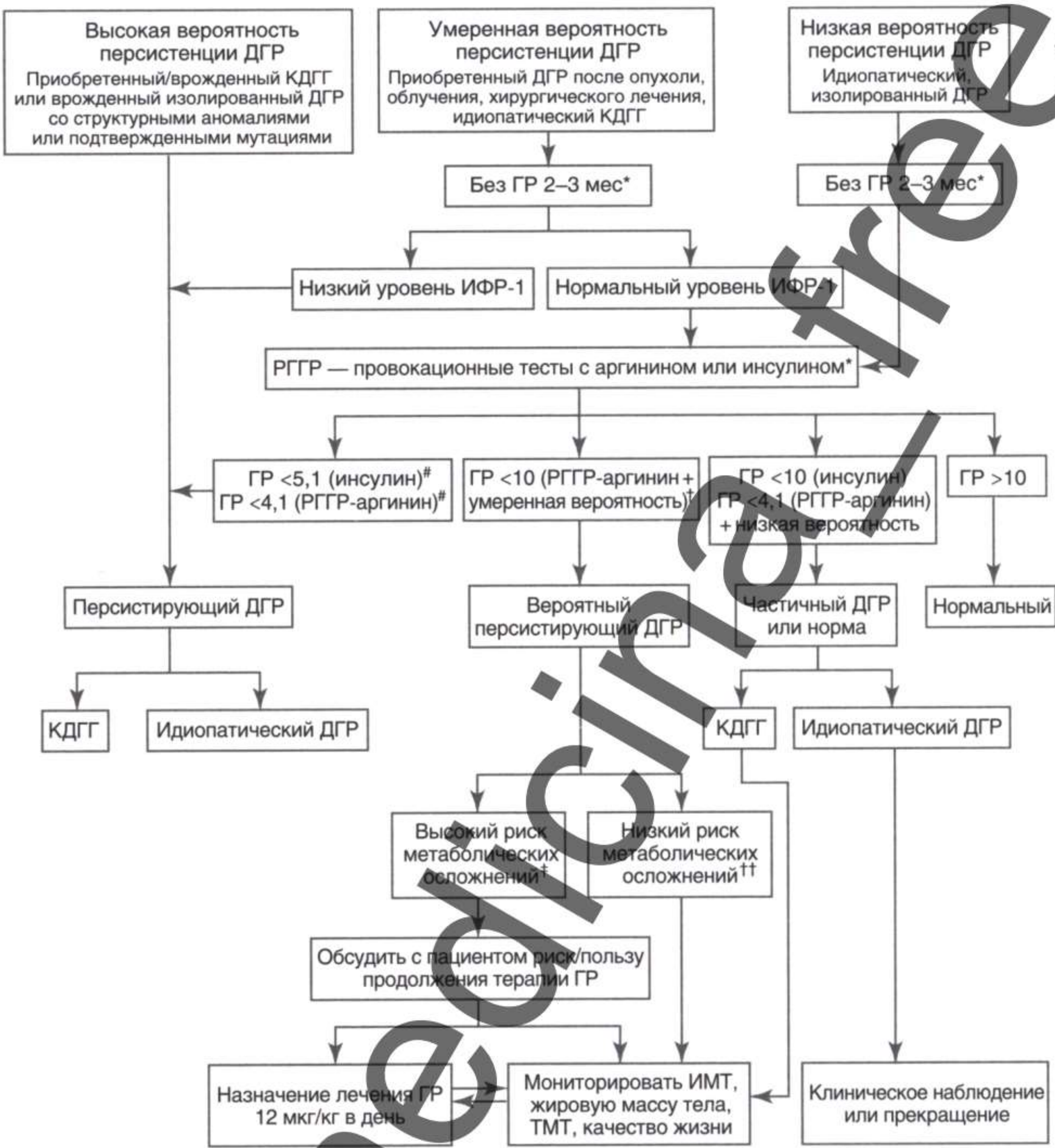


Рис. 2.49. Алгоритм наблюдения за пациентами с диагностированным дефицитом гормона роста (ДГР) в период детства при завершении роста. * — На основании консенсуса и клинических практических рекомендаций. ГР — гормон роста; КДГГ — комбинированный дефицит гормонов гипофиза; ИФР — инсулиноподобный фактор роста; РГГР — рилизинг-гормон ГР; МПКТ — минеральная плотность костной ткани; ТМТ — тощая масса тела. [Из Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S. et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. P. 1621–1634. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 3990–3993. # — Пороговые значения, достигающие чувствительности 95% и специфичности 91–92% для диагностики ДГР у взрослых; из Biller B.M.K., Samuels M.H., Zagar A. et al. Sensitivity and specificity of six tests for the diagnosis of adult GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 2067–2079. † — На основании данных, показывающих, что пациенты с КДГГ, индуцированным облучением, могут иметь гипоталамическую дисфункцию, приводящую к ДГР; из Darzy K.H., Aimaretti G., Wieringa G. et al. The usefulness of the combined growth hormone (GH)-releasing hormone and arginine stimulation test in the diagnosis of radiation-induced GH deficiency is dependent on the post-irradiation time interval // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. P. 95–102. ‡ — Те, у кого высокий риск метаболических осложнений, включая пациентов с аномальным индексом массы тела (ИМТ), высокой жировой массой тела, низкой ТМТ. †† — Те, у кого низкий риск метаболических осложнений, включая пациентов с нормальным ИМТ, жировой массой тела и низкой ТМТ]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

вится поводом для проведения повторных исследований и определения потребности в заместительной терапии другими гормонами. Переход на взрослые дозы заместительной терапии следует организовать при тесном взаимодействии детского и взрослого эндокринологов, он должен включать обсуждение с пациентом и его семьей. О различных вариантах перехода пациентов сообщали Клэйтон (Clayton) и соавт. по результатам Европейской встречи по вопросу консенсуса [1146].

Лечение ГР других форм задержки роста

Синдром Прадера–Вилли. Рекомендации по клиническому наблюдению за пациентами с СПВ были опубликованы после международной мультидисциплинарной встречи экспертов в 2013 г. [1170]. Низкорослость из-за нечувствительности к ГР практически всегда присутствует у детей с СПВ. В большой когорте из 1135 детей с СПВ, начинающих лечение ГР, среднее SDS роста было −2,2 (от −4,1 до −0,3) при среднем возрасте 6,4 года (от 1,3 до 12,9 года) [1171]. Стандарты роста для младенцев с СПВ были опубликованы [1172].

Сывороточная концентрация ИФР-1 снижена у всех пациентов с СПВ [1173–1176]. Исследования показали, что спонтанная секреция ГР снижена, и 70% детей с СПВ имеют пик ГР ниже 10 мкг/л во время фармакологических стимуляционных тестов [1177]. Большинство экспертов согласны, что в предварительном исследовании концентрации ГР до начала терапии ГР нет необходимости. Лечение ГР задержки роста при СПВ — показание, одобренное FDA. Лечение ГР детей с СПВ нацелено на улучшение роста в детстве, взрослого конечного роста и состава тела [см. обзор Бурман (Burman) и соавт. [1177]] [1178]. В множестве клинических исследований задокументирована эффективность терапии ГР. В рандомизированных контролируемых исследованиях отмечено значительное увеличение роста и скорости роста, значительное снижение доли жировой массы наряду с увеличением доли тощей массы тела, улучшение мышечной силы и подвижности, усиление окисления жиров в течение 1-го года лечения ГР [1174, 1179]. Стабилизация этих показателей происходит после 2-го года лечения. Тощая масса тела в течение 2 лет у детей с СПВ, получавших лечение ГР по сравнению с не получавшими терапии, значительно увеличилась [1180, 1181]. Терапия ГР на протяжении двух дополнительных лет приводила к продолжению положительного влияния на состав тела. Когда доза ГР была снижена до 0,3 мг/м^2 в день, эти улучшения исчезли [1180]. Положительное влияние продолжалось через 8 лет терапии ГР [1182].

У детей с СПВ, леченных ГР, улучшается МПКТ. В двух немецких когортах сообщают о среднем спонтанном взрослом росте, который в одном исследовании составил 162 см у мальчиков и 150 см у девочек [1183], а в другом 159 см у мальчиков и 149 см у девочек [1184]. В базе данных KIGS33 пациенты (21 мальчик и 12 девочек) достигли взрослого роста, и 2/3 из них были выше −2 SDS; средний взрослый рост был −1 SDS после средней продолжительности лечения 8,4 года [1185]. Другое исследование с 21 взрослым (13 мужского пола и 8 женского) подтвердило средний взрослый рост 0,3 SDS после средней продолжительности лечения ГР 7,9 года [1185]. В этой когорте улучшения силы и подвижности, очевидные во время исходных 2 лет, сохранялись во взрослом возрасте. Пациенты также сообщали о более высоком качестве жизни и сниженном показателе депрессии [1186]. У 55 детей, находившихся под наблюдением на протяжении 4 лет непрерывного лечения ГР (1 мг/м^2 в день), значительно улучшился состав тела, нормализовался средний рост, увеличилась окружность головы, а ИМТ значительно снизился. Лечение ГР не оказывало побочных эффектов на созревание костной ткани, артериальное давление, гомеостаз глюкозы и концентрацию липидов в сыворотке крови [1187]. Улучшение состава тела и метаболического статуса было продемонстрировано у взрослых, леченных ГР в детстве и в подростковом возрасте [1188].

До начала терапии ГР показано проведение скрининга гипотиреоза в связи с высокой вероятностью развития первичного или центрального гипотиреоза [1189, 1190].

https://t.me/medicina_free

Также рекомендуют продолжать скрининг. Одобрено лечение ГР, начиная с 2-летнего возраста, но могут быть дополнительные преимущества, если начать лечение между 6 и 12 мес. В нескольких исследованиях показано улучшение в моторном развитии, мышечном тонусе, окружности головы и, возможно, когнитивной функции и поведения [1191, 1192]. Недавний обзор задокументировал преимущества терапии ГР, в том числе увеличение женского роста, улучшение состава тела и повышение толерантности к физическим нагрузкам [1193]. У детей, леченных ГР, улучшалась когнитивная функция [1194].

С октября 2002 г. было опубликовано несколько сообщений о неожиданных смертях младенцев и детей с СПВ [1195–1197]. Между 1985 и 2006 гг. NCGS мониторировало безопасность и эффективность рекомбинантного человеческого ГР у 54 996 детей. О двух смертях сообщали у пациентов с СПВ [1198]. Хотя смерти из-за предполагаемой гиповентиляции, индуцированной ожирением, или эпизодов апноэ при СПВ без терапии ГР хорошо описаны, частота таких смертей на фоне применения ГР поднимает вопрос, не обостряет ли ГР это состояние [1199, 1200]. Гипертрофия миндалин и задержка жидкости, ассоциированые с терапией ГР, — потенциальные факторы риска. Большинство смертей с использованием ГР или без него было связано с ожирением или осложненным течением относительно легкой инфекции дыхательных путей, ночным апноэ, гипертрофией аденоидов или миндалин (или и того и другого), гиповентиляцией и аспирацией. Синдром ожирения-гиповентиляции — более вероятный этиологический фактор, на основании чего предлагают оценивать вентиляционную и легочную функцию при проведении полисомнографии до и во время лечения ГР [1199, 1201].

В обзоре, включавшем 64 ребенка (42 мальчика и 22 девочки, 28 получали терапию ГР), самый высокий риск смерти был во время первых 9 мес лечения ГР [1197]. В связи с этим рекомендуют начинать терапию ГР в низкой дозе (например, 0,25–0,30 мг/м² в день, или 0,009–0,012 мг/кг в день) с увеличением в течение первых недель и месяцев до достижения стандартной заместительной дозы, которая приблизительно составляет 1 мг/м² в день, или 0,24 мг/кг в неделю. У пациентов следует мониторировать апноэ во сне и концентрацию ИФР-1. Дозу ГР следует снизить, если существуют доказательства высокого содержания ИФР-1, особенно в сочетании с отеками, усилением или появлением храпа, головной болью и клиническими проявлениями акромегалии. Продолжительное обсервационное исследование включало 75 детей с СПВ и показало увеличение индекса апноэ-гипоксия после терапии ГР [1202].

В пяти проспективных исследованиях изучали влияние лечения ГР на дыхательные нарушения при СПВ [1203–1206]. Чувствительность к углекислому газу, вентиляция в покое и давление окклюзии дыхательных путей улучшались в течение 6–9 мес лечения ГР [1206], а сила экспираторных и инспираторных мышц увеличивалась в течение 12 мес терапии ГР по сравнению с контрольной группой [1204]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании было обнаружено, что индекс апноэ-гипоксия снижен у 12 детей с СПВ по сравнению с контрольной группой после 6 мес терапии ГР, хотя различия не были статистически значимыми [1203]. В другом исследовании обнаружено снижение индекса апноэ-гипоксия у большинства взрослых и детей, обследованных после 6 нед терапии [1207]. Подгруппа пациентов имела повышенный индекс апноэ-гипоксия с большим количеством эпизодов обструкции, но большинство из этих более поздних пациентов имели инфекции верхних дыхательных путей и аденоиды/гипертрофию миндалин, а у 2 из них был высокий уровень ИФР-1. В другом исследовании 35 препубертатных детей с СПВ индекс апноэ-гипоксия значительно не менялся в течение 6 мес терапии ГР [1208]. Однако у 4 из этих детей зарегистрировано увеличение количества эпизодов обструктивного апноэ во время заболеваний верхних дыхательных путей. Эти эпизоды не повторялись после выздоровления. В связи с этим рекомендуют отслеживать проблемы дыхания, связан-

https://t.me/medicina_free

ные со сном, перед назначением терапии и бдительно мониторировались после начала лечения ГР. Необходимо проводить полисомнографию и оториноларингологическое обследование. Анализ данных полисомнографии позволяет предположить, что дети в возрасте моложе 2 лет наиболее подвержены связанным со сном нарушениям дыхания после начала терапии ГР [1209].

Недавнее исследование [1210] показало, что 60% пациентов с СПВ имели центральную надпочечниковую недостаточность. Это может объяснить высокую частоту внезапной смерти, особенно во время связанного с инфекцией стресса. Авторы сделали выводы, что пациентам с СПВ следует назначать гидрокортизон во время стресса, пока надпочечниковая недостаточность не будет купирована [1210, 1211].

От 30 до 70% детей с СПВ страдают сколиозом [1212–1217]. Контроль массы тела служит важнейшей частью его предотвращения и контроля. В связи с этим до начала лечения ГР рекомендуют проводить рентгенографию позвоночника и, если необходимо, ортопедическое обследование. Сообщения об ухудшении сколиоза на фоне терапии ГР в большей степени отражают естественное течение этого состояния, чем побочный эффект терапии, и прекращение терапии ГР не показано.

Учитывая обнаружение у детей низкой тощей массы тела и высокого содержания жировой ткани, остеопении и несколько сниженной толерантности к глюкозе вследствие применения ГР, возможности длительной терапии во взрослом возрасте необходимо рассматривать и изучать [1218–1220]. После завершения роста потенциальные преимущества продолжения терапии ГР — достижение нормального пика костной массы, продолжение улучшения мышечной массы и силы, уменьшение жировой массы тела, предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний и улучшение благополучия и качества жизни [1221]. В отношении пациентов с СПВ сообщали о ДГР во взрослом возрасте и низком уровне ИФР-1 [1176, 1222]. Сообщают, что краткосрочное лечение ГР взрослых с СПВ, ранее не получавших ГР, умеренно улучшало состав тела, когнитивную функцию, двигательную активность и социальное положение [1222]. Необходимы дальнейшие продолжительные исследования перехода подростков с СПВ на взрослую терапию.

Хроническую болезнь почек рассматривают как показание для начала лечения ГР. Низкорослость более выражена у детей с врожденной патологией почек, чем у детей с приобретенными болезнями почек [650, 1223, 1224]. Даже после трансплантации почки конечный рост остается ниже нормального приблизительно у 50% детей [1225]. Лечение ГР позволяет увеличить скорость роста и SDS роста [660, 1226, 1227], а также значительно улучшить конечный рост [1228–1230] у пациентов с хронической болезнью почек (рис. 2.50 и 2.51). Терапию следует начинать, если низкорослость существует более 6 мес, и у пациентов со значительным снижением скорости роста, и ее необходимо продолжать до трансплантации [1231]. Проанализированы типичные паттерны роста в течение года после начала терапии ГР. Скорость роста менее −1 SDS по возрасту (у ребенка без диализа или трансплантата) неадекватна и указывает на наличие сопутствующих факторов, требующих анализа [1232].

ГР ускоряет рост детей с хронической болезнью почек, по крайней мере, в течение 5 лет терапии [1233–1236]. При использовании дозы ГР 0,05 мг/кг в день, согласно сообщениям Файна (Fine) и соавт. [1226], средняя скорость роста на 1-м году терапии составляла 10,7 см у получающих ГР и 6,5 см в группе плацебо. На 2-м году пациенты, леченные ГР, имели среднюю скорость роста 7,8 см в год по сравнению с 5,5 см в год у пациентов, получающих плацебо, что приводило к улучшению SDS роста с −2,9 до −1,5. 20 пациентов, леченных на протяжении 5 лет, достигли нормального показателя SDS роста −0,7, со средним увеличением роста 40 см [1236]. Самые маленькие пациенты (возраст <2,5 года) имели наиболее впечатляющий ростовой ответ на терапию ГР (14,1 см в год). Дозы, рекомендованные детям с хронической болезнью почек, выше, чем у пациентов с ДГР (то есть около 0,35 мг/кг в неделю), так как паттерны

https://t.me/medicina_free

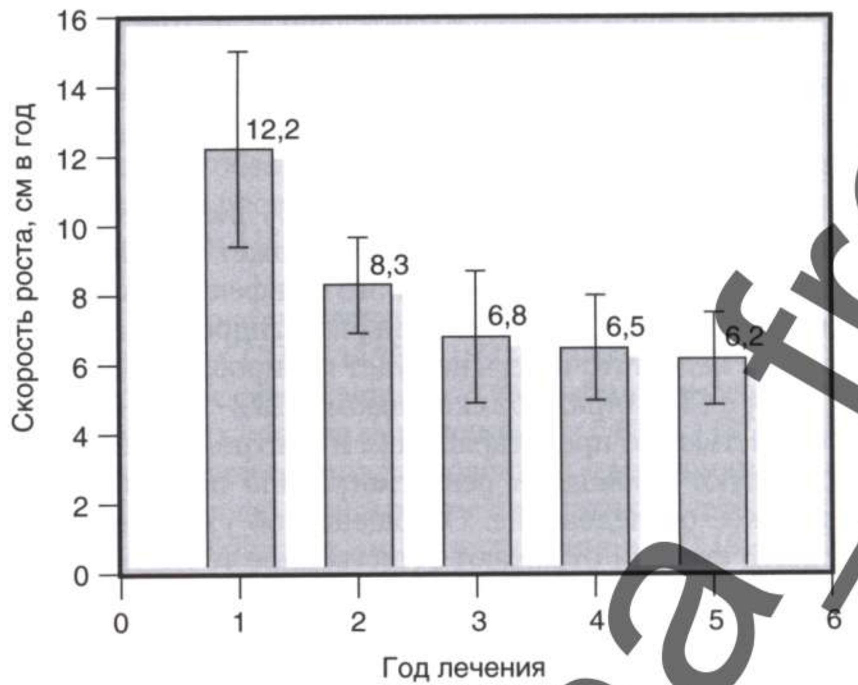


Рис. 2.50. Ежегодная скорость роста (среднее значение ± стандартное отклонение) у 20 препубертатных пациентов с задержкой роста и хронической почечной недостаточностью, получавших гормон роста. [Из Fine R.N., Kohaut E., Brown D. et al. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency with recombinant human growth hormone // Kidney Int. 1996. Vol. 49. P. 781–785. Воспроизведено с разрешения Р.Н. Файн (R.N. Fine)]

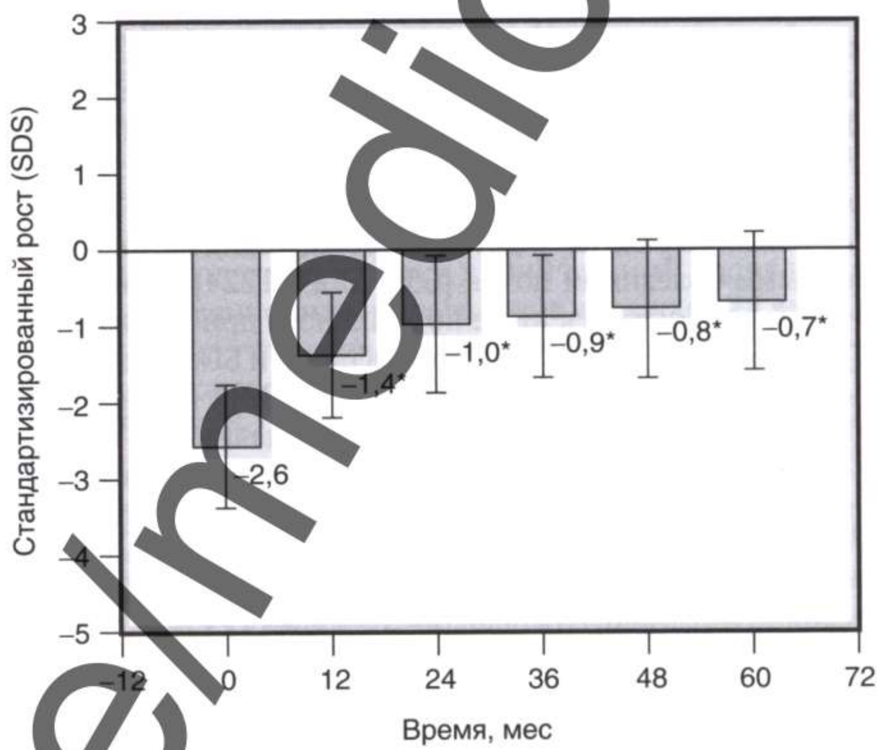


Рис. 2.51. Число стандартных отклонений (SDS) от среднего роста 20 препубертатных пациентов с задержкой роста и хронической почечной недостаточностью (среднее значение ± стандартное отклонение). Обратите внимание, что исходный рост выходит за пределы нормального диапазона (на уровне –2,6 SDS), входит в нормальный диапазон в течение 1 года с момента начала лечения и не отличается от среднего к 5-му году лечения гормоном роста. [Из Fine R.N., Kohaut E., Brown D. et al. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency with recombinant human growth hormone // Kidney Int. 1996. Vol. 49. P. 781–785. Воспроизведено с разрешения Р.Н. Файн (R.N. Fine)]

https://t.me/medicina_free

роста у этих пациентов дозозависимы. Вредного влияния на почечные функции и прогрессирования остеодистрофии не отмечено [1237]. Этот режим терапии не оказывает побочного действия на почечные функции после трансплантации, даже когда есть значительное снижение скорости роста после операции [1238]. Конечный рост у 38 немецких детей, леченных ГР в среднем на протяжении 5,3 года, был −1,6±1,2 SDS, прибавка составила 1,4 SDS выше исходного роста до лечения. Конечный рост в группе без лечения составил −2,1±1,2, или 0,6 SDS ниже исходного [1229].

Недавно сообщили о взрослом росте 178 французских пациентов, леченных ГР. Средний рост мужчин был 162,2 см, а женщин — 152,9 см, и у 46% рост был более −2 SDS. SDS взрослого роста коррелировал с SDS роста и спонтанной скоростью роста до исследования, а также с эффектом терапии. Эти показатели взрослого роста были значительно лучше, чем у исторических когорт пациентов, не леченных ГР [1239].

В 2009 г. обзор данных 7189 пациентов, включенных в регистр хронической почечной недостаточности Северо-Американского педиатрического почечного исследования и коллаборативных исследований (NAPRTCS), подтвердил, что 827 пациентов (11,5%) получали ГР. Всего 787 детей с хронической болезнью почек, ранее не получавших ГР, лечили рекомбинантным ГР на протяжении 1–4 лет (медиана 1,5 года), им были подобраны пары из 787 контрольных пациентов, они находились под наблюдением на протяжении 4 лет. В группе пациентов, леченных ГР, было значительно большее значение SDS скорости роста, чем в группе контроля через 2,5 года. Среди 220 пар, обследованных через 2 года, SDS роста в группе, получавшей ГР, было на 0,56 SDS выше, чем в контрольной группе (p <0,05). Лечение ГР не оказывает значимого влияния на ИМТ и расчетную скорость клубочковой фильтрации [1240].

Степень ответа на лечение ГР зависит от дозы. Доза 0,35 мг/кг в неделю оптимальна для пациентов с хронической болезнью почек, половина этой дозы менее эффективна, а удвоение дозы не увеличивает значительно ответ, по данным двойных слепых исследований [1234]. Также показано, что продолжительное лечение ГР безопасно и эффективно для экстремально низкорослых (−4,0 SDS) детей с нефропатическим цистинозом, и такую терапию следует рассматривать, если питание и лечение цистеамином℘ не предотвращают нарушения роста [1224]. Поскольку дети часто имеют низкий рост на момент трансплантации почки, а также гормональные показатели, соответствующие относительной нечувствительности к ГР, и постоянно получают терапию преднизоном, ГР иногда назначают в посттрансплантационном периоде. Данные через 1 и 2 года лечения таких детей и подростков [1241] показали хорошее увеличение скорости роста на 1-м году и меньшие преимущества на 2-м. Как и при терапии ГР при хронической болезни почек, фармакологический режим преодолевает относительную нечувствительность. Отдельные пациенты имеют значительные различия в ответе, и предикторы включают рост, скорость клубочковой фильтрации, потребность в диализе, целевой рост и скорость роста до лечения [1242].

Математическая модель, предсказывающая индивидуальный ответ на ГР у препубертатных детей с хронической болезнью почек, разработана на основании KIGS [11]. 37% вариации ростового ответа на 1-м году терапии были объяснены этой моделью, с наилучшим ответом на 1-м году у детей младшего возраста, у которых не было снижения массы тела, наследственных почечных заболеваний и было хорошее остаточное функционирование почек. В течение 1-го года эффект дозы ГР был небольшим [11]. Такие модели, использующие клинические переменные, могут позволить индивидуализировать лечение ГР у детей с хронической болезнью почек.

В настоящее время необходима разумная оценка, которая могла бы продемонстрировать, существует ли ускорение роста при более долгосрочном наблюдении, что функции почек не ухудшаются в процессе терапии и что риск отторжения не увеличивается. Терапия ГР, как оказалось, не приводит к ускорению снижения функционирования аллотрансплантата [1243–1245] или к изменениям в гистопатологических

https://t.me/medicina_free

находках [1246]. Использование иммуносупрессивных режимов терапии с нестероидной базисной терапией может исключить необходимость посттрансплантационного назначения терапии ГР.

Краткосрочное исследование хронических пациентов с нормальной массой тела, находящихся на диализе, показало, что комбинированное назначение умеренных доз ГР с рекомбинантным ИФР-1 обладает комплементарным эффектом на метаболизм белков [1247]. Этот подход теоретически оправдан, однако профиль безопасности такого лечения неизвестен.

Ювенильный идиопатический артрит часто осложняется задержкой роста. Снижение линейного роста обычно коррелирует с тяжестью заболевания, хотя ростовой скачок во время ремиссии может и не произойти. Конечный рост ниже −2 SDS у 11% пациентов с полиартикулярной формой ювенильного идиопатического артрита и 40% с системным артритом [1248]. Сывороточное содержание ГР нормальное или низкое, обычно с низкими концентрациями ИФР-1 в плазме крови [1249]. Считают, что в основе патогенеза низкорослости лежит нечувствительность к ГР, ассоциированная как с процессом воспаления, так и с лечением глюкокортикоидами [1250]. Было проведено несколько исследований, чтобы определить, эффективна ли заместительная терапия у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом [1167, 1251, 1252]. В исследовании по заместительной терапии ГР использование дозы ГР в диапазоне от 0,1 до 0,46 мг/кг в неделю повышало сывороточную концентрацию ИФР-1 и линейную скорость роста. Однако во всех исследованиях была значительная межиндивидуальная вариабельность [1253]. Терапия ГР на протяжении до 3 лет была заметна по уменьшению потери скорости роста, ассоциированной с активной фазой ювенильного идиопатического артрита [1167].

В рандомизированном контролируемом исследовании терапии ГР (0,33 мг/кг в неделю на протяжении 4 лет) у 31 ребенка с ювенильным идиопатическим артритом было обнаружено, что рост увеличился на 1 SDS в сравнении со снижением на 0,7 SDS в нелеченой контрольной группе [1252]. Пациенты, леченные ГР, имели значительно больший конечный рост по сравнению с нелечеными пациентами (−1,6±0,25 против −3,4±2,0 SDS; p <0,001) [1254]. Как и ожидалось, тяжесть воспаления негативно воздействовала на эффективность терапии ГР [1252, 1254]. В рандомизированных исследованиях детей с ювенильным идиопатическим артритом с нормальным ростом, леченных высокими дозами ГР (0,46 мг/кг в неделю), начиная с 12–15 мес после начала терапии глюкокортикоидами, 3-летнее наблюдение показало, что рост детей, леченных ГР, оставался нормальным (−1,1 SDS от исходного и −0,3 SDS через 3 года), в то время как рост пациентов в контрольной группе снизился с −1,0 SDS до −2,1 SDS [1255]. В рандомизированных контролируемых исследованиях, опубликованных к настоящему времени, пациенты находились под наблюдением до 7 лет, и существенных различий в показателях активности заболевания между леченными ГР и контрольными пациентами найдено не было, включая ухудшение существовавших костных деформаций [1167, 1250–1252].

В продолжительном исследовании с участием пациентов, леченных в среднем более 5 лет, ГР увеличивал и нормализовывал конечный рост и улучшал костную и мышечную массу [1256]. Поскольку хроническое воспаление, лечение глюкокортикоидами и терапия ГР — все ассоциированы со сниженной чуствительностью к инсулину, дети с ювенильным идиопатическим артритом входят в группу риска нарушений обмена глюкозы [303, 1253, 1257]. В связи с этим рекомендовано проводить мониторинг толерантности к глюкозе с определением концентрации глюкозы крови, инсулина натощак и гликозилированного гемоглобина с 6–12-месячными интервалами. Более интенсивный мониторинг с проведением перорального теста толерантности к глюкозе может быть показан исходно и в дальнейшем на фоне лечения 1 раз в год.

https://t.me/medicina_free

Синдром Тернера. Пациенты с СТ имеют в США конечный рост в среднем 143 см [11, 824], приблизительно на 20 см ниже, чем средний конечный рост здоровых женщин [822]. Цель стимулирующей рост терапии — обеспечить достижение роста, нормального для возраста как можно раньше, вступление в половое созревание в нормальные сроки и достижение нормального конечного роста.

До того как рекомбинантный ГР стал доступен, данные, касающиеся его эффективности для данного заболевания, были противоречивы, но способность ГР ускорять рост к настоящему времени продемонстрирована во множестве сообщений. Кариотип не нарушает ростовой ответ. В 1983 г. было начато рандомизированное контролируемое североамериканское исследование терапии ГР (в дозе 0,375 мг/кг в неделю) с добавлением оксандролона или без него, со средним возрастом начала терапии около 9 лет [1258]. Анализ близкого к конечному роста всех 62 девочек, включенных в это исследование, показал средний рост 152,1 см в группе, получавшей ГР плюс оксандролон (прибавка 10,3 см по сравнению с предполагаемым ростом, взятым из данных Лайон и соавт.) [11], а девочки, леченные только ГР, имели средний рост 150,4 см (прибавка 8,4 см; рис. 2.52) [824]. В другой ветви этого исследования, добавление эстрогенов к лечению до возраста 15 лет снижало прибавку к конечному росту с 8,4 до 5,1 см [1259]. При повторной оценке североамериканских данных в NCGS выяснилось, что ранняя инициация терапии ГР позволяет

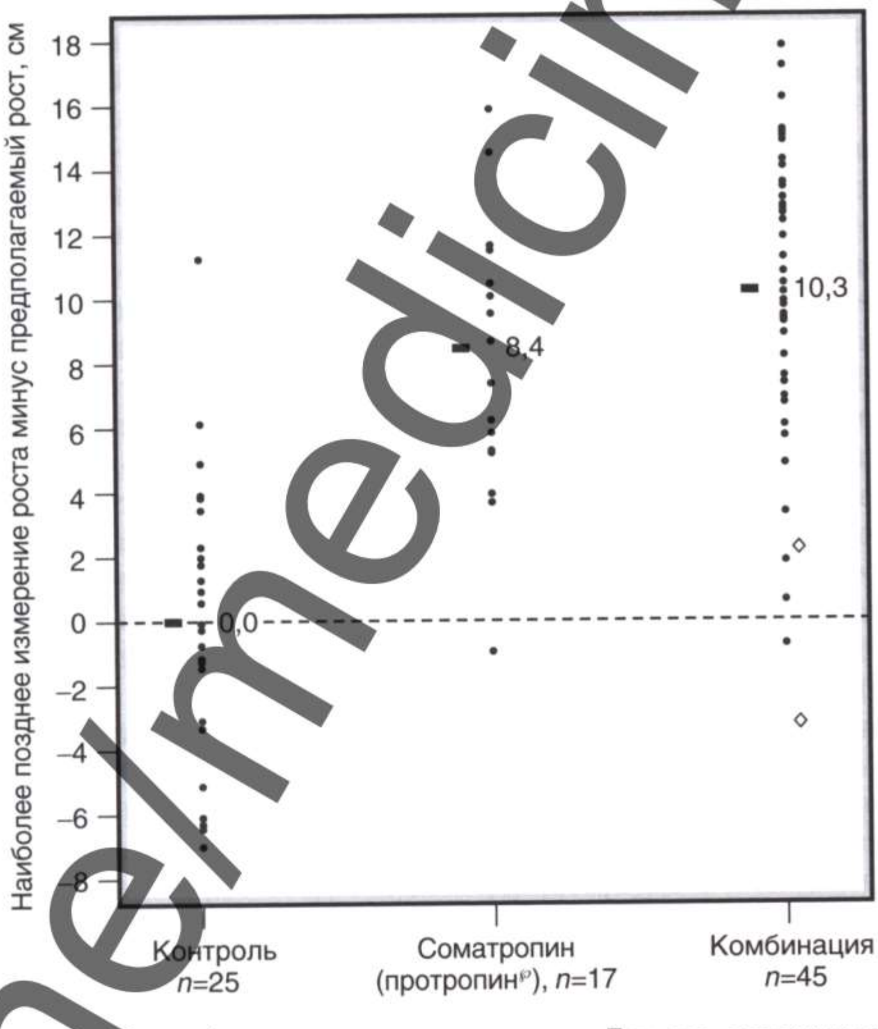


Рис. 2.52. Конечный взрослый рост пациенток с синдромом Тернера, леченных гормоном роста или комбинацией гормона роста с оксандролоном, и представителей исторического контроля относительно конечного роста каждого представителя (отмечено *пунктирной нулевой линией*). Показаны средние прибавки относительно конечного роста. Ромбы в группе комбинированного лечения показывают двух представителей с низкой комплаентностью, рано закончивших лечение. [Из Rosenfeld R.G., Attie K.M., Frane J. et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: beneficial effect on adult height // J. Pediatr. 1998. Vol. 132. P. 319–324]

https://t.me/medicina_free

назначение эстрогенов в физиологическом возрасте без потери костного возраста [1260, 1261].

Несколько других исследований [834, 1262], использовавших более высокие дозы ГР, продемонстрировали еще большее увеличение взрослого конечного роста. В многоцентровом исследовании Сас (Sas) и соавт. использовали максимальную дозу ГР, приблизительно составлявшую 0,63 мг/кг в неделю, на протяжении 4,8 года лечения без эстрогенов, начиная со среднего возраста 8,1 года, что приводило к увеличению конечного роста на 16 см по сравнению с прогнозом, модифицированным Лионом (Lyon) и соавт. [11, 834]. В том же исследовании группа, получавшая ГР в дозе, аналогичной использовавшейся в американских исследованиях, к 16-летнему возрасту получила прибавку к прогнозировавшемуся конечному росту 12,5 см благодаря 4,8 года лечения ГР без эстрогенов, начиная с 7,9 года. У этих девочек индукция полового созревания в нормальные (не поздние) сроки была ассоциирована с этими идеальными исходами по росту [1263]. Карел (Carel) и соавт. [1262], используя 0,7 мг/кг в неделю в группе, получавшей ГР без эстрогенов на протяжении 5,1 года, начиная с возраста 10,2 года, получили рост на 10,6 см выше спрогнозированного по данным Лайон и соавт. [11]. Группа, получавшая традиционную дозу (0,3 мг/кг в неделю) набрала лишь 5,2 см за 3,0 года лечения ГР без эстрогенов, начиная с 11 лет. Поскольку у девочек с СТ обычно нормальный ритм секреции ГР, необходимо проводить провокационные тесты ГР только у тех, чей рост явно аномален по сравнению с ожидаемым для пациенток с СТ, что определяют при нанесении индивидуальных данных длины тела и роста на графики роста для СТ [11, 827, 831, 1264].

Несмотря на то обстоятельство, что эффективность терапии ГР при увеличении конечного роста была точно установлена, величина прибавки роста варьировала в ранних исследованиях в зависимости от дизайна работы и особенностей лечения. В 2005 г. в первом рандомизированном контролируемом исследовании, наблюдавшем до достижения конечного роста пациенток с СТ, леченных ГР, Канадский совещательный комитет по ГР подтвердил увеличение конечного взрослого роста, о котором сообщали в исследованиях с историческим контролем [824, 1263, 1265, 1266]. В канадском исследовании девочек с СТ (в возрасте от 7 до 13 лет), которые были рандомизированы, чтобы получать ГР (0,3 мг/кг в неделю; максимальная недельная доза 15 мг), достигли взрослого конечного роста на 7,2 см выше, чем в контрольной группе после терапии длительностью в среднем 5,7 года. Предикторы более высокого роста во взрослом возрасте включают относительно высокий рост на момент начала терапии, высокий рост родителей, небольшой возраст на момент начала терапии, большая длительность терапии и высокая доза ГР [834, 1261, 1267, 1268].

Хотя оптимальный возраст для начала терапии ГР не установлен, предварительные данные из исследования малышей с СТ, в котором 88 девочек от 9 мес до 4 лет были рандомизированы на группы с получением ГР или отсутствием терапии, показали, что терапия ГР эффективна при начале терапии в 9 мес, с профилем безопасности, аналогичным показателям девочек с СТ более старшего возраста [1269]. Терапию ГР следует рассматривать, как только задержка роста становится заметной. Терапию ГР в США обычно начинают в одобренной FDA дозе 0,375 мг/кг в неделю. Доза может меняться в зависимости от ростового ответа пациентки и уровня ИФР-1. Модели прогнозирования роста способны помочь в определении потенциальных эффектов при изменении доз [1267].

Исследования показали, что более высокие дозы дают относительно небольшую прибавку конечного роста, хотя нет очевидного увеличения краткосрочных побочных эффектов [1270]. В исследовании голландской рабочей группы средняя прибавка конечного роста на дозе 4 МЕ/м^2 в день (0,045 мг/кг в день), 6 МЕ/м^2 в день и 8 МЕ/м^2 в день составила соответственно 11,9±3,6; 15,7±3,5 и 16,9±5,2 см [1263]. Однако, когда ГР давали в более высоких дозах, содержание ИФР-1 нередко было выше нор-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

мального диапазона, что теоретически может привести к отсроченным побочным явлениям [1271].

У девочек старше 9 лет, не получавших ГР, и тех, чей рост экстремально низок, можно рассмотреть вопрос об использовании более высоких доз ГР и добавить неароматизируемые анаболические стероиды, такие как оксандролон [824]. Максимальная предлагаемая доза оксандролона составляет 0,05 мг/кг в день, так как бо́льшие дозы были ассоциированы с вирилизацией и ускорением костного созревания. Следует мониторировать ферменты печени. Терапия может продолжаться до достижения удовлетворительного роста (костный возраст >14 лет) или снижения годовой скорости роста менее чем 2 см в год. Состояние детей необходимо мониторировать с 3–6-месячными интервалами [1272].

Выраженные вариации индуцированных ГР результатов роста в этих исследованиях были, вероятно, связаны с дозой ГР, длительностью терапии ГР без эстрогенов, возрастом начала терапии ГР и назначения эстрогенов, а также популяционным и родительским взрослым ростом. Кроме этого, полиморфизм *GHRd3*, как сообщают, ассоциирован с повышенной активностью ответа у девочек с СТ [1273]. Назначение трансдермальных или депонированных эстрогенов вместо пероральных может также внести положительный вклад в ростовые исходы [1274, 1275]. В этих исследованиях по изучению более высоких доз гиперинсулинизм с предполагаемой инсулинорезистентностью был очевиден, но потенциально обратим [1262, 1276]. Другие данные позволяют предположить, что нарушение секреции инсулина может в конечном счете быть значимым исходом у пациентов с СТ [1277,1278], хотя длительная терапия ГР переносилась хорошо.

Ни одно из этих исследований не было плацебо-контролируемым до конечного взрослого роста, и в некоторых исследованиях получены намного худшие исходы по росту [835], поэтому существовала некоторая неуверенность до того, как было организовано рандомизированное контролируемое многоцентровое канадское исследование, в котором средняя прибавка роста в ответ на лечение ГР составила 7,3 см за 1 год после прекращения лечения по протоколу. Эстрогены были назначены в возрасте 13 лет [1265]. Другое соответствующее по времени контрольное исследование из Италии продемонстрировало прибавку 8,1 см [1266]. Эти исследования подтвердили и поддержали информацию, которая накопилась по историческим данным естественного роста при СТ, сопоставленным с доступными данными результатов терапии ГР. Такие данные при обобщении убедительно подтверждают, что ГР может и ускорять рост, и увеличивать показатели конечного взрослого роста.

Рекомендации включают проведение активного диагностического поиска в любом возрасте у каждой девочки с необъясненной задержкой роста и начало терапии в этом возрасте (то есть на момент диагностики или в раннем детстве). Необходимо учитывать, что скорость роста у нелеченых девочек с СТ может замедлиться в период от 1 до 3 лет [828, 830]. Следует начинать лечение одобренными FDA дозами ГР 0,375 мг/кг в неделю и мониторировать комплаентность путем ауксологических исследований и оценки уровня ИФР-1. Также необходимо в динамике оценивать тиреоидный статус. Оксандролон можно добавить к режиму терапии девочки с поздно установленным диагнозом. Терапию эстрогенами нужно начинать в соответствующем физиологическом возрасте для тех девочек, которые начали лечиться ГР достаточно рано, но ее следует откладывать, насколько это необходимо с клинической точки зрения у тех пациенток, которых начали лечить ГР в позднем возрасте. Часто бывает необходимо сбалансировать стимулирующие рост и пубертатные потребности и индивидуально подходить к терапии. Сниженная регионарная плотность костной ткани при СТ увеличивается благодаря ГР, но для нормализации объемной плотности (то есть не только размера) нужна терапия эстрогенами [1279]. Отсутствие вклада побочных эффектов ГР в изменение диаметра аорты успокаивает, учитывая предрасположен-

https://t.me/medicina_free

ность таких пациенток к расслаивающим аневризмам [474]. Использование статистических моделей для прогнозирования долгосрочного роста при СТ может позволить проводить более точную количественную оценку индивидуальной терапевтической эффективности [1267].

Несмотря на очевидность агрессивности терапии ГР для девочек с СТ с целью достижения адекватного взрослого роста и относительно высоких показателей качества жизни во взрослом возрасте [1280, 1281], вопросы, касающиеся здоровья, продолжают влиять на исходы. Карел (Carel) и соавт. [1282] проанализировали исходы для здоровья 568 взрослых французских женщин (в возрасте 20+) с СТ, леченных ГР, чей средний рост был 150,9 см (прибавили около 9 см выше предполагаемого), и обнаружили, что ни рост, ни прибавка роста не были ассоциированы с уровнем качества жизни. Конечно же случаи, касающиеся вопросов кардиологического и оториноларингологического здоровья, а также задержки инициации полового созревания после 15 лет требовали большего внимания. И наоборот, длительное наблюдение за 49 женщинами из Нидерландов, достигшими в среднем взрослого роста 160,7 см (прибавка >15 см), определило, что высокие показатели качества жизни были связаны с набором роста и адекватной эстрогенизацией.

По материалам исследования NCGS недавно опубликованы данные по эффективности и безопасности терапии ГР 5220 детей с СТ, леченных на протяжении прошедших 20 лет. Всего сообщают о 442 нежелательных явлениях у этих пациенток, в том числе 117 были расценены как серьезные. Произошло 7 смертей, в том числе 5 от расслоения и разрыва аорты. Частота внутричерепной гипертензии, эпифизеолиза головок бедренных костей в тазобедренных суставах, сколиоза и панкератита была повышена по сравнению с пациентами в регистре без СТ. Выявлено образование новых опухолей, в том числе 6 у пациенток без известных факторов риска. Количество пациенток с развившимся ИЗСД также оказалось повышенным. Считают, что эти нежелательные явления, вероятно, не связаны с терапией ГР. Частота расслоения аорты или ее перфорации отражает более высокий исходный риск при СТ [1283].

В двух эхографических исследованиях сообщили о нормальных морфологии и функциях левого желудочка у девочек с СТ, леченных ГР [1284, 1285], и в двух исследованиях с помощью МРТ не обнаружили вредного воздействия терапии ГР на диаметр аорты [474, 1272, 1286, 1287]. Поскольку терапия ГР может нарушать краниофациальные пропорции, все девочки с СТ, получающие ГР, периодически должны проходить ортодонтическое обследование [1288]. Эти исследования не были контролируемыми, но их результаты подчеркивают широкий спектр аспектов здоровья женщин с СТ и подтверждают необходимость мультидисциплинарного наблюдения.

Маленькие размеры для своего гестационного возраста. Исследования, в которых применяли ГР в лечении детей, рожденных с МРГВ, были затруднены гетерогенностью этих групп пациентов, чей плохой рост может быть следствием воздействия материнских факторов, хромосомных нарушений, дисморфичных синдромов (например, СРС, синдрома Дубовица), токсинов и идиопатических факторов [1289]. Консенсус 2001 г. рекомендовал определять МРГВ как длину и массу тела при рождении более чем на 2 SD ниже средних значений [1290]. Почти 90% младенцев, рожденных с МРГВ, имеют ростовой скачок в течение первых 2 лет жизни, а те, у кого ростового скачка не происходит, в дальнейшем будут кандидатами для терапии ГР [36, 37, 852, 887, 1289, 1291, 1292]. На основании этих пропорций и вследствие того, что распространенность «низкорослых МРГВ» составляет от 2 до 3 на 1000 детей, от 1 на 300–500 детей подходит для терапии ГР в соответствии с одобрением в США в 2001 г. и в Европе в 2003 г. Оказалось, что ГР регулирует постнатальный ростовой скачок [1293]. Дети, рожденные с МРГВ, растут с низконормальной скоростью роста в течение детства [1294], но есть тенденция к началу полового созревания в несколько более раннем возрасте и быстрому прогрессированию, что приводит к сниженному

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

пубертатному ростовому скачку и конечному росту приблизительно на 1 SD (около 7 см) ниже среднего [37, 885, 887, 1295–1298] и 4 см ниже среднеродительского целевого роста [852].

Нарушенный постнатальный рост, наблюдаемый у детей, рожденных с МРГВ, вероятно, бывает результатом воздействия нескольких факторов, включая генерализованную клеточную гипоплазию [1299], нарушения паттерна дневной секреции ГР [167, 873, 875, 1294, 1300] и, возможно, аномалии оси ГР/ИФР в результате чувствительности к ГР, детерминированной наличием или отсутствием экзона 3 рецептора ГР [1301–1303]. О делециях и мутациях гена *IGF1* сообщают в отношении пациентов с выраженной ЗВУР, микроцефалией, глухотой и постнатальной задержкой роста [216, 217, 1304]. Есть сообщения о том, что у пациентов с МРГВ присутствуют полиморфизм гена *IGF1* или миссенс-мутации, приводящие к низким сывороточным концентрациям ИФР [863, 864, 887, 1303, 1305, 1306]. Сниженные уровни экспрессии ИФР-2, ассоциированные с гипометилированием телометрического домена хромосомы 11p15, были обнаружены в когорте пациентов с СРС, рожденных с МРГВ [891]. Мутации в гене рецептора ИФР типа 1 (одна — компаундная гетерозиготная, одна — нонсенс) были обнаружены у двух пациентов с ЗВУР и плохим постнатальным ростом (один с повышенным уровнем ИФР-1) [223].

Низкое содержание ИФР-1 и ИФРСБ3 у многих младенцев с ЗВУР, как правило, обусловленное нарушением питания, по всей видимости, не предсказывает выраженность последующего нарушения роста [872], хотя сохраняющиеся низкие уровни ассоциированы с плохим ростовым скачком [1307]. Низкорослые дети, рожденные с МРГВ, составляют важную часть пациентов с задержкой роста, наблюдаемых в педиатрической эндокринологической практике [852, 887, 1308]. Поскольку рост этих детей может попадать в диапазон роста, наблюдаемый при синдроме дефицита ИФР, возможны попытки лечения с учетом того, что инсулинорезистентность, обнаруживаемая у этих худых и низких детей [880], не имеет клинического значения. Воодушевляющие ростовые эффекты были получены при терапии ГР.

Одобрение FDA ГР для длительного лечения задержки роста у детей, рожденных с МРГВ, не демонстрирующих ростового скачка к 2-летнему возрасту, основано на данных, полученных из 4 рандомизированных контролируемых открытых клинических исследований, включавших 209 пациентов в возрасте от 2 до 8 лет. Скорость роста была определена по результатам 1 года наблюдения за пациентами без лечения. После этого пациенты были рандомизированы на получение ГР [34 или 69 мг/кг в день (0,24 или 0,48 мг/кг в день)] или оставались без лечения на протяжении 2 лет, после чего группы менялись в соответствии с перекрестным дизайном исследования. Дети, получавшие более высокие дозы ГР, имели прибавку роста на 0,5 SDS больше после 2 лет по сравнению с детьми, получавшими меньшую дозу, хотя обе терапевтические группы имели значимое увеличение скорости роста по сравнению с нелечеными детьми [информация к препарату соматропин (Генотропин®), соматотропин рекомбинантного происхождения для инъекций, Pfizer, Inc., New York, 2006]. В Европе критерии для лечения отличаются от используемых в США: SDS роста ниже −2,5, SDS скорости роста ниже 0 в течение предыдущего года, возраст старше 4 лет.

Данные, документирующие эффективность по отношению к конечному росту, по-прежнему остаются ограниченными, несмотря на то обстоятельство, что европейские регуляторные органы требуют предоставлять эти доказательные данные до одобрения. Метаанализ данных конечного роста 56 детей, рожденных с МРГВ, был проведен в соответствии с запросом европейских служб и продемонстрировал среднюю прибавку роста на 1,9 SDS для лечившихся ГР в дозе 34 мг/кг в день в отличие от 2,2 SDS для получавших дозу 69 мг/кг в день. Метаанализ трех рандомизированных исследований с 28 пациентами показал, что можно ожидать увеличения конечного роста приблизительно на 1,0–1,4 SDS в результате лечения ГР на протяжении

https://t.me/medicina_free

7–10 лет, начатого в дозе от 34 до 69 мг/кг в день [1309]. Более крупное рандомизированное контролируемое исследование с участием 91 получающего ГР и 33 нелеченых французских подростков (средний возраст 12 лет) свидетельствует о меньших межгрупповых различиях — 0,6 SDS взрослого роста после 2,7 года лечения [1310].

Во многих исследованиях задокументирована эффективность терапии ГР у тысяч детей с МРГВ, их количество слишком велико, чтобы детально рассказывать о них здесь, они были подробно рассмотрены в других источниках [1309, 1311, 1312]. И хотя результаты могут варьировать, возможно предположить, что лечение ГР может привести к ежегодному увеличению роста на 1 см. Факторы, способные увеличить скорость роста, включают больший дефицит роста по сравнению со средним ростом родителей, более высокую дозу ГР, раннее начало терапии, бóльшую продолжительность лечения и предполагаемое присутствие аллеля *GHRd3* [1273, 1290, 1311, 1313]. В модели прогнозирования роста на основании данных МРГВ в KIGS Ранке (Ranke) и соавт. [1313] обнаружили, что возраст и доза ГР были сильными предикторами начального роста, а рост, достигнутый в течение 1-го года — сильным предиктором дальнейшего роста.

Дети, рожденные с МРГВ, особенно с быстрым постнатальным набором массы тела, имеют сниженное инсулинзависимое потребление глюкозы и более вероятную инсулинорезистентность [880, 1314–1319]. Тем не менее нет достоверных данных, подтверждающих повышенный риск инсулиннезависимого сахарного диабета [1318]. Сообщают о нескольких детях в зарегистрованных исследованиях по ГР, имевших мягкую транзиторную гипогликемию [информация к препарату соматропин (Генотропин[♠]), соматотропин рекомбинантного происхождения для инъекций, Pfizer, Inc., New York, 2006]. Есть данные об инсулинорезистентности во время лечения ГР у пациентов, рожденных с МРГВ [1270, 1320, 1321], но она обычно самостоятельно разрешается после прекращения терапии ГР [1322]. В большой базе данных детей, леченных ГР, не было обнаружено различий в регуляции содержания глюкозы у 1900 детей, рожденных с МРГВ, по сравнению с детьми с ИЗР [1323]. За 6000 пациенто-лет терапии не сообщали ни об одном случае сахарного диабета во время лечения ГР [1323–1326].

Европейский листок-вкладыш к ГР относительно терапии детей, рожденных с МРГВ, гласит: «Лечение этих пациентов следует проводить в соответствии с общепринятой клинической практикой, включающей мониторинг содержания инсулина и глюкозы в крови натощак до терапии и ежегодно в период лечения» [1312]. В дополнение к инсулинорезистентности дети, рожденные с МРГВ, имеют повышенный риск метаболического синдрома [1325, 1327–1329]. Современная литература не дает информации о том, увеличивает ли лечение ГР в детстве риск метаболического синдрома во взрослом возрасте. Необходимы продолжительные наблюдательные исследования для определения метаболического риска, ассоциированного с терапией ГР.

Остеохондродисплазии. Терапию ГР изучали при скелетных дисплазиях. Наиболее крупное опубликованное исследование по ахондроплазии включало 40 детей. В течение 1-го года исследования скорость роста увеличилась с 3,8 до 6,6 см в год, и на 2-м году она снизилась приблизительно до 5 см в год [1330]. Умеренное улучшение зарегистрировано в отношении длины нижних конечностей к росту. Хотя терапия ГР хорошо переносилась, в отношении 1 пациента сообщают об атлантоаксиальном смещении во время терапии ГР. В другом исследовании нормальная скорость роста была достигнута к 6 годам у 35 детей со значительным увеличением SDS роста на протяжении, по крайней мере, 4 лет [1330, 1331]. В том исследовании рост позвоночника был диспропорционально больше, чем рост конечностей.

Бриджес (Bridges) и Брук (Brook) [1332] сообщили об эффектах терапии у 27 пациентов с гипохондроплазией. Ответ был максимален во время 1-го года лечения, но определенные преимущества были видны на протяжении 4 лет лечения пубертатных пациентов.

https://t.me/medicina_free

При других скелетных нарушениях, таких как дисхондростеоз, наследственный множественный экзостоз, несовершенный остеогенез и синдром Эллиса–ван Кревельда, опыт применения ГР ограничен.

Гаплонедостаточность SHOX и синдром Лери–Вейлля. Пациенты с мутациями и делециями гена *SHOX* имеют различную степень задержки роста с мезомелической скелетной дисплазией или без нее. При отсутствии лечения низкорослые пациенты с дефицитом SHOX остаются низкорослыми во взрослом возрасте. Ген *SHOX* локализован в ПАР1 (PAR1) на дистальном конце X- и Y-хромосом в Xp22.3 и Yp11.3 [1333]. Поскольку гены в PAR1 не подвержены инактивации X, у здоровых людей экспрессируется две копии гена *SHOX*. Этот ген кодирует гомеодоменный транскрипционный фактор, экспрессирующийся в раннем фетальном периоде в ростовой пластинке и участвующий в регуляции дифференцировки и пролиферации хондроцитов [814, 1334]. Гаплонедостаточность SHOX (или дефицит) становится первичной причиной низкорослости пациентов с дисхондростеозом Лери–Вейлля (см. обсуждение ранее) [848, 1335]. Мутации и делеции *SHOX* также обнаружены у пациентов с низкорослостью без клинических проявлений дисхондростеоза [1336].

Клинические симптомы дефицита SHOX включают закручивание предплечий и голеней, девиацию предплечий, деформацию Маделунга или частичную дислокацию локтевой кости в области запястья и локтя, укорочение IV и V пястных костей и готическое нёбо наряду с характерными рентгенологическими признаками [813, 848, 1335]. В рандомизированном 2-годовом исследовании у 52 препубертатных пациентов с дефектами гена *SHOX* скорость роста на 1-м году лечения в группе, получавшей ГР, была значительно выше, чем в контрольной группе без лечения (среднее значение ± стандартная ошибка среднего, 8,7±0,3 против 5,2±0,2 см в год; p <0,001), и была аналогична скорости на 1-м году пациентов с СТ, получавших ГР (8,9±0,4 см в год; p <0,592). Получавшие ГР пациенты с дефицитом SHOX также имели значительно бóльшую скорость роста на 2-м году терапии (7,3±0,2 против 5,4±0,2 см в год; p <0,001), SDS роста на 2-м году (−2,1±0,2 против −3,0±0,2; p <0,001) и прибавку роста на 2-м году (16,4±0,4 против 10,5±0,4 см; p <0,001) по сравнению с нелечеными [1337]. Данные 28 пациентов с дефицитом SHOX, получавших ГР в среднем около 4,5 года до достижения конечного роста, показали, что скорректированный конечный рост был −2,1 SDS аналогично росту девочек с СТ, включенным в исследование. Рассчитанная прибавка SDS роста составила 1,3 опять же аналогично девочкам с СТ [1338].

СТ и МДЛ. Гомозиготные мутации гена *SHOX* приводят к мезомелической карликовости типа Лангера (то есть МДЛ). Обнаружено, что у ребенка с МДЛ и СТ присутствует аномалия гена *SHOX* в результате делеции аллеля, расположенного дальше по ходу транскрипции в нормальной X-хромосоме. Хотя существовало огромное количество исследований, задокументировавших улучшение роста при терапии ГР пациенток с СТ [824, 1262, 1283] и пациентов с гетерозиготными мутациями в гене *SHOX* [1335], обнаружено только одно описание ростового ответа на терапию ГР при таком редком состоянии, как МДЛ с СТ. На 1, 2, 3 и 4-м годах лечения ГР зарегистрированы скорости роста 3,46; 3,87; 2,3 и 0,7 см в год соответственно, и у этого пациента не было клинического ухудшения деформаций. В связи с тем что при лечении ГР не удалось добиться улучшения роста, авторы сделали выводы, что терапия ГР не имеет преимуществ у пациентов с тяжелой задержкой роста при сочетании СТ и МДЛ вследствие гомозиготного дефицита *SHOX* [1339].

Синдром Нунан. С 1994 г., когда для синдрома Нунан был картирован ген на хромосоме 12 (12q24.1), обнаружена мутация в белковом тирозинфосфатазном нерецепторе типа 11 (*PTPN11*) и описаны семейные случаи, было выявлено, по крайней мере, еще три мутации [839, 840, 1340–1343]. Внося вклад в широкую гетерогенность синдрома Нунан, эти мутации не были точно локализованы как причина задержки

https://t.me/medicina_free

роста. Однако несколько корреляций генотип-фенотип имеют отношение к лечению пациентов. Пациенты с мутациями гена *PTPN11* часто имеют нормальное или низкое сывороточное содержание ИФР-1 [845]. У мышиной модели, генетически модифицированной по гену *PTPN11*, наблюдали ГР-стимулированный подъем активации ERK, и рост стимулировался благодаря подавлению ERK1/2 [1344]. В нескольких исследованиях сообщали об эффектах на близкий к конечному рост пациентов с синдромом Нунан [1345–1349], но все малочисленные включенные пациенты варьировали по возрасту включения в исследование, длительности терапии, дозе ГР и ответу на терапию. Самое крупное исследование ответа на ГР у детей с синдромом Нунан пришло из NCGS, постмаркетингового обсервационного исследования лечения рекомбинантным человеческим ГР детей с различными нарушениями. Все 370 пациентов с синдромом Нунан (средний возраст включения 11,6 года) получали ГР (средняя доза 0,33 мг/кг в неделю) в среднем на протяжении 5,6 года. У 65 пациентов с данными роста, близкого к конечному, средняя прибавка сверх предполагаемого конечного роста составила 10,9±4,9 см у мальчиков и 9,2±4,0 см у девочек. Длительность препубертатной терапии рекомбинантным ГР и SDS роста во время полового созревания вносили важный вклад в формирование роста, близкого к конечному. Каких-либо новых нежелательных явлений не отмечено. Авторы предположили, что бóльшая оптимизация роста была бы возможна при более раннем начале терапии [1350]. Это увеличение роста было аналогично изменениям, наблюдаемым у пациентов с СТ, но значительно меньше, чем у пациентов с идиопатическим ДГР в том же исследовании.

Основной опыт лечения ГР низкорослости при синдроме Нунан был ограничен малочисленными неконтролируемыми исследованиями, в которых несколько пациентов достигли конечного роста [837, 1351, 1352]. Клинический диагноз дисморфичного синдрома потенциально способствует формированию гетерогенных групп, несмотря на то, что идентификация мутантного гена *PTNN11* [1353] помогает в выявлении. В целом результаты лечения в течение 3–4 лет аналогичны полученным при СТ. Средняя скорость роста улучшается на 2–4 см в год (по сравнению с исходной скоростью, которая составляла приблизительно 4 см в год) в течение первых 4 лет терапии, с набором приблизительно от −3,5 до −1,7 SDS роста без необычного прогрессирования костного возраста [836, 837, 846, 1352]. Дети с выявленными мутациями гена *PTPN11*, имевшие плохой ответ на терапию ГР в отношении роста и синтеза ИФР предположительно могли иметь нарушенные пути сигналинга ГР, зависящие от фосфорилирования [844–846]. Хотя на основании первоначального опыта предполагали риск прогрессирования вентрикулярной гипертрофической кардиомиопатии, это не было подтверждено в более крупных тщательно мониторируемых исследованиях [837, 1354, 1355]. Однако было предложено мониторировать детей с синдромом Нунан, получающих ГР, на предмет гипертрофической кардиомиопатии и гематологических аномалий [838].

Идиопатическая задержка роста (неявные нарушения на протяжении всей ростовой оси). Хотя дети с ИЗР не имеют определенной причины задержки роста, термин четко очерчивает гетерогенную группу, которая может включать детей с конституциональной задержкой роста, ГЗР или неявными дефектами оси ГР/ИФР. Даже несмотря на то обстоятельство, что их часто объединяют в одну категорию, показано, что у детей с ИЗР широкий спектр ответов на провокацию ГР, варьирующих от нормального до повышенного, и широкий спектр концентраций ИФР, от нормальной до дефицита ИФР. Эта группа может также включать детей с неидентифицированными синдромами или нераспознанными хроническими заболеваниями или эндокринной патологией. Дети с ИЗР могут быть подвержены влиянию стрессовых поведенческих обстоятельств, но исследователи предполагают, что связь психосоциальных проблем с низкорослостью вариабельна [1356–1358]. Тем не менее использовали гормональную терапию для увеличения роста с целью преодоления подобных трудностей.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Хотя специфические причины заболеваний часто неизвестны, широко применяют лечение ГР. Поднимались важные вопросы, касающиеся финансового, этического и психосоциального вклада терапии ГР в рост «нормальных» низкорослых детей [1354, 1359, 1360]. Учитывая стоимость ГР, финансовые последствия лечения таких детей весьма значительны. Хорошо понятна точка зрения, что 5% популяции всегда будет ниже 5-го центиля, невзирая на лечение ГР или его отсутствие, и избыточное внимание к низкорослости может потенциально наносить психологический и социальный вред ребенку, здоровому по другим показателям. Не было продемонстрировано каких-либо убедительных данных, что лечение ГР низкорослых детей однозначно улучшает психологические, социальные и образовательные функции [1360–1362]. Возможные ожидания — улучшение интеллектуальной функции у детей с МРГВ, леченных ГР [1363]. Более того, конечный взрослый рост в подгруппе детей с КЗРР (возможно, при обычных критериях включения, но не ИЗР, как определено в одобрении FDA) может быть приемлемым и без лечения [40–42].

Таким образом, известный и неизвестный риск применения ГР у детей, здоровых в остальном отношении, даже если они очень низкие, — правомерный вопрос [1364]. Отсутствие данных о содержании ИФР-1, ИФРСБ3 и БСГР во многих исследованиях и различные интерпретации исследований эндогенной секреции ГР (например, вариабельность методов, размер контрольной группы), а также гетерогенность групп пациентов затрудняют оценку результатов ростового ответа. Несмотря на это, понятно, что многие дети, не соответствующие традиционным критериям диагноза ДГР и попадающие «под вывеску» ИЗР, имеют выраженный дефицит роста как дети с достоверным ДГР, и их следует рассматривать в качестве подходящих кандидатов для стимулирующей рост терапии.

Участники конференции Сообщества исследований гормона роста (Growth Hormone Research Society), Педиатрического эндокринологического сообщества Лоусона Уилкинса (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) и Европейского сообщества по детской эндокринологии (European Society for Pediatric Endocrinology) в 2007 г. опубликовали документ, детализирующий соглашение по основанному на доказательствах обследованию и лечению ИЗР у детей. Они согласились, что первичной целью терапии должно быть достижение нормального взрослого роста. Они также согласились, что не следует поощрять ожидания пациентов и их семей, что более высокий рост ассоциирован с положительными изменениями в качестве жизни [1359]. Врачам следует информировать семьи о доступных терапевтических возможностях и предоставлять данные о реальных перспективах прибавки роста на фоне терапии, в том числе информацию о возможной вариабельности результатов, также следует обсуждать возможности психологического консультирования. Кроме этого, пациентов и их семьи необходимо предупредить, что терапия может быть прекращена, если ростовой ответ плохой или ребенок больше не согласен на лечение. Врач отвечает за продолжительный мониторинг эффективности и безопасности, он должен объяснить индивидуальные особенности терапии.

Исследования, которые однозначно вели к одобрению лечения ГР в США, включали продолжительные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования Лешека (Leschek) и соавт. в Национальном институте здоровья [1070] и рандомизированные исследования дозирования Европейской группы по исследованию ИЗР [1365]. В первом исследовании, в котором использовали менее оптимальный режим (0,22 мг/кг в неделю на 3 введения в неделю) у пациентов со средним исходным ростом −3 SDS, леченые дети имели конечную прибавку роста на 3,7 см больше, чем в группе контроля [1070]. Во втором рандомизированном исследовании дозы ГР 0,24 и 0,37 мг/кг в неделю, которые давали в виде 6 доз в неделю детям со средним исходным ростом от −3,0 до −3,4 SDS, улучшение в группе, получавшей более высокую дозу, превысило показатели группы с меньшей дозой терапии на 3,6 см,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

с достижением конечного роста, соответствующего −1,12 SDS [1365]. Когда данные двух исследований были объединены, кумулятивная прибавка составила 7,3 см в группе, получавшей 0,37 мг/кг в неделю по сравнению с плацебо.

В метаанализе, в котором рассматривали общую группу из 1089 детей, было четыре контролируемых исследования, представивших данные взрослого роста, демонстрирующие преимущества лечения, варьирующие от 0,54 до 0,84 SDS, что соответствует среднему ростовому эффекту в 5–6 см [1366].

Поднимались вопросы о том, что терапия ГР может ускорять наступление и прогрессирование полового созревания у детей с ИЗР, приводя к невозможности улучшения SDS роста относительно костного возраста и нивелируя положительный ответ, полученный в ранние годы терапии ГР. В Европейском исследовании ИЗР [1367] не было получено доказательств ускорения полового или скелетного созревания в группе, получавшей высокие дозы, в противоположность сообщениям Кампа (Kamp) и соавт. [1368] с дозами ГР, бóльшими на 30%. Этот гипотетический эффект ускоренного созревания не был подтвержден дополнительными исследованиями [1369–1372]. Собранные вместе, эти данные показывают, что терапия ГР детей препубертатного возраста с ИЗР увеличивает скорость роста и конечный рост.

Ауксологические критерии терапии ГР в США основаны на одобренном FDA лечении детей с ростом ниже −2,25 SDS (1,2 центиля). Некоторые считают, что детей следует лечить, если их рост ниже −2,0 SDS и более чем на 2,0 SDS отклоняется от их среднеродительского целевого роста или если их предполагаемый рост ниже −2,0 SDS (или оба фактора). Хотя консенсус по возрасту инициации лечения отсутствует, большинство исследований по терапии ГР детей с ИЗР включали детей с 5 лет до раннего полового созревания. Не существует приемлемых биохимических критериев для начала лечения ГР при ИЗР. Для предсказания взрослого конечного роста используют костный возраст, хотя в продолжительном исследовании пациентов с ИЗР задержка костного возраста влияла на точность предсказания роста. У детей с задержкой роста около 2 лет средний взрослый рост в целом соответствовал предполагаемому росту. У детей без задержки костного возраста взрослый рост был выше исходного предполагаемого роста. Если костный возраст был задержан более чем на 2 года, конечный рост был значительно ниже предполагаемого взрослого роста [1373]. Психологические преимущества терапии ГР у детей с ИЗР не доказаны [1374], но в отношении ребенка, который страдает от своей низкорослости, следует рассматривать медицинские и психологические воздействия.

Опубликованные клинические исследования терапии ГР при ИЗР часто не содержали контрольной группы для оценки отдаленных результатов, хотя результаты показывают различный ростовой ответ [1364, 1375]. Большинство низкорослых детей, леченных ГР, имели ускорение роста, которое обычно сохранялось в течение первых нескольких лет лечения, с уменьшением ответа на терапию со временем. В целом более медленная скорость роста до лечения и более высокое соотношение массы тела и роста — факторы, предполагающие наличие ДГР, и в меньшей степени задержка костного возраста ассоциирована с лучшим ростовым ответом. 300 детей были классифицированы как имеющие ИЗР в базе данных KIGS, и 153 из них достигли конечного роста [1370]. Лечение ГР в дозе 0,2–0,25 мг/кг в неделю привело к достижению целевого роста у пациентов с семейной низкорослостью, хотя они оставались низкорослыми во взрослом возрасте (−1,7 SDS у мужчин и −2,2 SDS у женщин), со средней прибавкой за период терапии 0,6–0,9 SDS. У детей без семейной низкорослости средний конечный рост мальчиков был выше (−1,4 SDS), но не у девочек (−2,3 SDS), со средней прибавкой 1,3 и 0,9 SDS соответственно. Эти показатели достигнутого роста значительно отличались от среднеродительского целевого роста, который составлял около 0 SDS. Хинтц (Hintz) и соавт. [1069] оценили конечный рост 80 североамериканских детей с ИЗР, продолжительность лечения которых была до 10 лет ГР в дозе

https://t.me/medicina_free

0,3 мг/кг в неделю. При завершении исследования среднее SDS роста было −1,4 SDS с прибавкой 1,3 SDS, результаты очень похожи на данные KIGS. Хотя исследование Хинтца (Hintz) не было плацебо-контролируемым, сравнивали данные предполагаемого и достигнутого конечного роста в двух группах нелеченых низкорослых пациентов, находившихся под наблюдением в аналогичные периоды. По сравнению с нелечеными детьми леченые мальчики достигли роста в среднем на 9,2 см, а девочки на 5,7 см выше предполагавшегося.

В нескольких исследованиях дополнительно задокументировано увеличение конечного роста при лечении ГР пациентов с ИЗР, хотя ответы были весьма вариабельны и дозозависимы. Среднее увеличение конечного роста у детей с ИЗР составляет от 3,5 до 7,5 см (со средней длительностью терапии от 4 до 7 лет) по сравнению с историческим контролем [1069, 1376], с предшествующим лечению предполагаемым конечным ростом и контрольными группами без лечения или получавшим плацебо [1070, 1366]. Множество факторов оказывает влияние на ростовой ответ на терапию ГР, и наилучший ответ отмечают у детей, которые моложе и имеют бóльшую массу тела, получают бóльшие дозы и имеют наиболее выраженную задержку роста относительно своего целевого роста. На показатель конечного роста отрицательно воздействует возраст на момент начала терапии, а положительно — среднеродительский рост, исходный рост, задержка костного возраста и величина ответа на ГР на 1-м году лечения [809, 1373]. Результаты 2-летнего исследования позволили предположить, что повышение содержания ИФР-1 коррелирует с прибавкой роста [1070]. Недавно был опубликован обзор литературы по ИЗР, делающий выводы, что ГР увеличивает рост у ряда детей; однако вопросы соотношения цена/польза и долгосрочной безопасности настораживают [1377].

Исследования, использовавшие монотерапию аналогом ГнРГ, продемонстрировали небольшой вариабельный эффект на конечный взрослый рост, таким образом терапия агонистами ГнРГ не рекомендована. Более того, было показано, что агонисты ГнРГ имеют краткосрочное отрицательное влияние на МПКТ [1378]. Однако комбинированная терапия агонистами ГнРГ и ГР обладала потенциальными возможностями по увеличению конечного роста, но только при длительности терапии минимум 3 года [1379, 1380]. Однако в рандомизированном исследовании дети, леченные комбинацией агониста ГнРГ и ГР, не отличались от участников группы контроля по уровню взрослого роста [1380].

Мониторинг лечения ГР должен включать оценку роста, массы тела, полового созревания и побочных эффектов (таких, как сколиоз, гипертрофия миндалин, отек диска зрительного нерва и эпифизеолиз головок бедренных костей) 2–3 раза в год. После 1 года терапии следует подсчитать SDS скорости роста и изменение SDS роста. Можно провести исследование костного возраста, чтобы снова рассчитать предполагаемый конечный рост, и при необходимости оценить необходимость торможения полового созревания. Концентрация ИФР-1 может быть полезна при принятии решения об изменении дозы. Поскольку о повышении уровня глюкозы у пациентов с ИЗР, леченных ГР, не сообщают, рутинный мониторинг метаболизма глюкозы не предложен.

Доза ГР, одобренная FDA для лечения ИЗР, составляет от 0,3 до 0,37 мг/кг в неделю [1381]. Дозу можно увеличить, если ростовой ответ недостаточный при проверенной комплаентности. Однако какие-либо данные по долгосрочной безопасности терапии ГР в дозах более 0,5 мг/кг в неделю у детей с ИЗР отсутствуют. Концентрация ИФР-1 может быть полезна при оценке комплаентности и чувствительности к ГР. Повышенное содержание ИФР-1 (>2,5 SDS) должно подтолкнуть к решению о снижении дозы ГР. Изменения дозы ГР на основании уровня ИФР у детей с ИЗР увеличивали краткосрочную скорость роста, когда выбирали более высокие целевые значения ИФР, но долгосрочные исследования в отношении эффективности, безопасности и

https://t.me/medicina_free

экономической эффективности не проведены [1368]. Если скорость роста продолжает оставаться недостаточной, следует прекратить терапию ГР и рассмотреть альтернативные методы лечения. Длительность терапии обсуждаема, решение о прекращении лечения принимают, кода достигнут рост, близкий к конечному (скорость роста <2 см в год или костный возраст >16 лет у мальчиков или >14 лет у девочек), если рост соответствует нормальному диапазону для взрослого возраста (выше –2 SDS). На прекращение терапии могут повлиять удовлетворенность пациента и его семьи достигнутым ростом, продолжающийся анализ соотношения цена/преимущества или решение ребенка прекратить лечение по каким-либо другим причинам (например, неудовлетворенность в связи с необходимостью ежедневных инъекций).

Возможные побочные эффекты терапии ГР у детей с ИЗР аналогичны тем, о которых ранее сообщали в отношении детей, получающих ГР в связи с другими показаниями, без каких-либо задокументированных отсроченных побочных эффектов [1382, 1383]. Желательно наблюдение после прекращения лечения с особым вниманием на онкологические и метаболические побочные эффекты.

Средняя стоимость лечения ГР при ИЗР составляет от $10 000 до $20 000 за сантиметр улучшения роста [1376]. Преимущества неясны [1376], так как неизвестно, улучшает ли увеличение роста качество жизни. В связи с этим рекомендации по лечению, увеличивающему конечный взрослый рост, должны быть сбалансированы относительно высокой цены этой терапии.

Прочие причины задержки роста. В дополнение к клиническим состояниям, описанным ранее, ГР применяли в лечении низкорослости, ассоциированной с рядом других состояний, в том числе при постнатальной задержке роста. В целом такие исследования были неконтролируемыми и не включали достаточного количества пациентов, чтобы оценить эффективность. Исследование подобного лечения необходимо продолжить в рамках больших международных баз данных.

Синдром Дауна. Воодушевляющие результаты исследований ГР при СТ привели к исследованиям терапии ГР у детей с синдромом Дауна. В нескольких предварительных работах ГР ускорял рост у таких пациентов, в то же время поднимались вопросы этики, касающиеся приемлемости подобной терапии [1384–1387]. В неконтролируемом исследовании NCGS у 23 пациентов отмечена прибавка роста на 1,3 SDS после первых 4 лет терапии ГР [1351]. Не существует убедительных данных о том, что ГР улучшает неврологические или интеллектуальные функции подобных пациентов. Повышенный риск сахарного диабета и лейкоза у детей с синдромом Дауна можно усугубить терапией ГР [1388]. По результатам анализа терапии ГР 15 детей с синдромом Дауна сообщают об увеличении среднего роста, но при отсутствии какого-либо влияния на психическое развитие. Терапия ГР не рекомендована, необходимы дальнейшие контролируемые исследования [817].

Нормальное старение и другие катаболические исследования. Подробное рассмотрение вопроса применения ГР при нормальном старении выходит за рамки обсуждаемого в данной главе. Гипотеза, лежащая в основе такой терапии, базируется на концепции, что *соматопауза* — термин, который подчеркивает прогрессирующее снижение секреции ГР после 30-летнего возраста, приводит к снижению уровня ИФР-1. Старение можно рассматривать как катаболический процесс, с теоретической возможностью использования ГР, чтобы повернуть вспять или затормозить потери мышечной массы и силы, а также снижение плотности костной ткани, происходящие при старении. Какие-либо доказательства того, что заместительная терапия ГР во время старения улучшает мышечную силу или качество жизни, отсутствуют [1389].

Задержка роста, часто с нарушением конечного роста, бывает характерной клинической находкой при эндогенном или экзогенном синдроме Кушинга. Избыток глюкокортикоидов приводит к катаболическому состоянию, характеризующемуся повышенным протеолизом, сниженным синтезом белков, сниженной активностью

https://t.me/medicina_free

остеобластов, повышенным остеолизом и инсулинорезистентностью [1143]. Терапия ГР притупляет некоторые из этих катаболических процессов, но увеличивает инсулинорезистентность [1144]. Маурас (Mauras) и Беауфрере (Beaufrere) [776] показали, что терапия ИФР-1 индуцирует ответ антителами аналогичным образом, несмотря на избыток глюкокортикоидов, но не приводит к инсулинорезистентности. Лечение ГР после трансплантации [1243–1245] и у других детей, получающих глюкокортикоиды [765], приводит к небольшому улучшению роста, но не дает хорошего ростового ответа, который отмечают у пациентов, не получающих глюкокортикоиды. ГР улучшает процессы формирования кости и увеличивает активность остеобластов у таких детей [1390]. Значительное повышение содержания ИФР-1 во время терапии ГР может быть достаточным для преодоления местной нечувствительности к действию ИФР [259, 668, 669, 1391].

Терапию ГР также исследуют при таких катаболических состояниях, как ожоги, опухолевая кахексия, состояние после обширного абдоминального хирургического вмешательства, ВИЧ-инфекция, септический метаболический ацидоз и ситуации, требующие тотального парентерального питания. ГР не следует использовать у тяжело больных пациентов, так как рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало повышение показателей заболеваемости и смертности подобных пациентов [1392]. Показания, одобренные FDA, для применения ГР с целями, отличными от стимуляции роста, следующие: (1) ДГР у взрослых; (2) ВИЧ-ассоциированные атрофия и кахексия; (3) синдром короткой толстой кишки, требующий полного парентерального питания.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГОРМОНА РОСТА

Человеческий ГР питуитарного происхождения имел завидные оценки безопасности на протяжении четверти века, но затем было доказано, что он является агентом, передающим фатальную губчатую энцефалопатию, БКЯ [1085–1087]. Хотя пит-ГР был исключен из применения в США в 1985 г., а позднее и во всем мире, было выявлено более 200 пациентов с БКЯ вследствие терапии ГР [1085–1087]. Хотя рекомбинантный ДНК-производный ГР не несет этого риска, опыт с пит-ГР остался зловещим напоминанием потенциальной токсичности продуктов, используемых для физиологической заместительной терапии.

Огромный опыт терапии рекомбинантным ГР на протяжении 30 лет воодушевляет [987, 1198, 1393–1395]. Были высказаны сомнения о количестве возможных осложнений, которые требуют четкого наблюдения и оценки. Это наблюдение было облегчено массивными базами данных, созданных производителями ГР, например Genentech (NCGS) [1198] и Pharmacia (KIGS) [1324, 1396]. Однако важным ограничением этих регистров остается то обстоятельство, что, несмотря на объем информации, который они предоставляют о риске заболевания во время использования ГР, нет разработок, предоставляющих данные по побочным эффектам после прекращения применения ГР.

Развитие лейкоза и других злокачественных новообразований. Сообщение в 1998 г. о 5 случаях лейкоза, развившегося у японских детей, леченных ГР, повысило опасения, что терапия ГР может увеличивать риск лейкоза [1397]. Сложность в оценке роли терапии ГР при этом состоянии обусловлена тем, что многие дети с дефицитом ГР имеют состояния, предрасполагающие к развитию лейкоза, в частности предшествующая опухоль, облучение в анамнезе или сопутствующие состояния, которые сами по себе ассоциированы с развитием лейкоза (например, синдром Блума, синдром Дауна, анемия Фанкони). После первоначальных предположений о роли лечения ГР в развитии лейкоза отсроченные результаты показали, что лечение ГР не увеличивает частоту лейкоза у детей, которые до этого не имели высокого риска лейкоза [1198, 1398–1400], не увеличивает риск лейкоза как последующей неоплазии у выживших

https://t.me/medicina_free

после рака [1401] и не повышает частоту рецидива лейкоза [1324, 1398, 1402]. Хотя, невозможно определить, увеличивает ли лечение ГР частоту лейкоза у детей с повышенным риском вследствие неопухолевых причин, частота лейкоза у этих детей с повышенным риском не выходит за пределы ожидаемой [1399]. Несмотря на это, следует с осторожностью назначать терапию ГР детям с лейкозом или лимфомой в анамнезе, а также с другими заболеваниями, приводящими к повышению риска лейкоза.

С учетом опухолей, отличных от лейкоза, изучение данных более чем 88 000 пациентов, леченных ГР в течение более чем 275 000 пациенто-лет, не подтвердило повышение риска нелейкемических экстракраниальных неоплазий [1198, 1332, 1394]. Однако повышенный риск посттрансплантационного лимфопролиферативного заболевания (отношение рисков 1,88; 95% доверительный интервал 1,00–3,55; p=0,05) был обнаружен у детей, получавших лечение ГР до трансплантации в связи с задержкой роста, обусловленной последней стадией заболевания почек [1403]. Статистически незначимое повышение частоты опухолей было обнаружено у девочек с СТ, леченных ГР (отношение стандартизированной частоты в сравнении с соответствующей по возрасту общей популяцией 2,1; 95% доверительный интервал 0,76–4,49) [1283].

Рецидивы опухолей ЦНС. Поскольку многие реципиенты ГР имеют приобретенный ДГР вследствие опухолей ЦНС или их лечения, возможность рецидива опухоли на терапии очень важна. Оценку частоты рецидивов опухолей у нелеченных ГР детей и подростков сложно провести, учитывая огромное количество вариантов терапевтических программ, применяемых в течение последних четырех десятилетий. В общей сложности 1083 пациента из 11 сообщений не получали лечения ГР, 209 (19,3%) из них имели рецидивы [1140, 1402, 1404–1412]. Подобные данные в гетерогенной группе, включавшей краниофарингиомы, глиомы, эпендимомы, медуллобластомы и опухоли герминативных клеток, формируют основу для оценки частоты рецидивов у леченных ГР молодых пациентов. Сообщения из девяти центров, охватившие 390 пациентов, выявили рецидивирование у 64 (16,4%) пациентов к моменту публикации [821, 1402, 1404, 1412–1417], что ненамного отличается от частоты рецидивов, наблюдаемой у значительно большего количества нелеченых пациентов. В частности, в хорошо организованном сравнительном исследовании в трех педиатрических нейроонкологических центрах, охватившем 1071 пациента с опухолями мозга, 180 пациентов лечили ГР в среднем 6,4 года, и 31 из них находился под наблюдением на протяжении более 10 лет. Относительный риск рецидива или смерти был аналогичен при лечении ГР и без него [1416]. В исследовании, включавшем 361 пациента, выжившего после рака (в том числе 172 пациента с опухолями мозга), частота рецидивов заболевания для всех видов рака у детей, леченных ГР, не отличалась от частоты рецидивов у нелеченых [1401]. Одноцентровое исследование 110 пациентов с предшествующим облучением по поводу опухоли головного мозга не обнаружило различий по рецидивированию у леченных ГР пациентов по сравнению с соответствующей группой контроля после приблизительно 15-летнего наблюдения [1418]. В итоге экстенсивный анализ 4410 пациентов с опухолью мозга или краниофарингиомой в анамнезе до лечения ГР в базах данных NCGS и KIGS [1324, 1394, 1419] показал аналогичное отсутствие повышенного рецидива опухолей. В сериях NCGS частота рецидива наиболее частых неоплазий — краниофарингиомы (6,4%), первичных нейроэктодермальных опухолей (медуллобластомы и эпендимомы) (7,2%) и высокодифференцированной глиомы (18,1%) — была ниже или аналогична таковой у не леченных ГР детей [1141, 1402, 1420].

Развитие последующих неоплазий. Дети, выжившие после рака, имеют высокий риск развития повторной неоплазии, так как для них характерны генетическая предрасположенность или последствия лечения первичной опухоли, в том числе облучения и терапии алкилирующими агентами. В связи с митогенными и апоптотическими эффектами ГР и ИФР-1 существует предположение, что терапия ГР может

https://t.me/medicina_free

увеличивать частоту последующих неоплазий. Это мониторировалось в базах данных по терапии ГР NCGS и KIGS, а также в группе исследования выживших после рака в детстве (CCSS). В исследовании CCSS под наблюдением находился 361 пациент, выживший после рака, получавший ГР, и в исходных данных было выявлено повышение риска в 3,21 раза (95% доверительный интервал 1,88–5,46) для второй неоплазии [1401]. Хотя большинство этих вторичных неоплазий было менингиомами, у 3 детей из 122 выживших после лейкоза или лимфомы, не леченных ГР, развились остеогенные саркомы. Аналогичный повышенный риск вторичных неоплазий, также больших менингиом, был обнаружен в исследовании 60 взрослых пациентов, леченных ГР [1421]. И у 2500 леченных ГР выживших после рака в базе данных NCGS была также повышенная частота вторичных опухолей, преимущественно опухолей ЦНС (глиобластомы/глиомы, астроцитомы, менингиомы) и остеогенной саркомы [1198]. Однако недавнее наблюдение CCSS обнаружило, что частота менингиом у детей, не получавших лечения ГР, со временем выросла до аналогичного наблюдавшемуся у леченных ГР. В связи с этим данные CCSS обнаружили, что частота соответствующих неоплазий ЦНС не была повышена при терапии ГР [1422], со скорректированной частотой 1,0 для любой вторичной неоплазии ЦНС, 0,8 менингиом и 1,9 (95% доверительный интервал 0,7–4,8; p=0,21) для глиом. Выравнивание частот менингиом при более длительном наблюдении позволило предположить, что лечение ГР могло ускорить манифестацию этих опухолей в большей степени, чем увеличить абсолютную частоту. Другое возможное объяснение заключается в том, что пациенты, леченные ГР, находились под более интенсивным наблюдением вследствие лечения ГР, поэтому их выявляли на более ранней стадии.

Псевдоопухоль головного мозга. О псевдоопухоли головного мозга (идиопатической интракраниальной гипертензии) сообщают в отношении пациентов, получающих ГР [1198, 1324, 1394, 1423]. Нарушение может развиться в течение месяца после начала лечения или через 5 лет курса лечения, оно встречается несколько чаще у пациентов с почечной недостаточностью, чем при ДГР [1198, 1394]. Механизм влияния неясен, но может отражать изменения динамики жидкостей в пределах ЦНС. Псевдоопухоли также были описаны после назначения заместительной терапии тиреоидными гормонами пациентам с гипотиреозом. В любом случае клиницистам следует незамедлительно реагировать на такие жалобы, как тошнота, головокружение, атаксия и изменения зрения. Значительная задержка жидкости с отеком и гипертензией встречается редко [1424]. В связи с возможной ассоциацией псевдопапилледемы с ДГР, что может быть вариантом проявления гипоплазии зрительного нерва [1425], необходимо тщательное офтальмологическое обследование пациентов с подозрением на ассоциированную с терапией псевдоопухоль головного мозга, чтобы избежать гипердиагностики и инвазивного лечения.

Эпифизеолиз головок бедренных костей ассоциирован как с гипотиреозом, так и с ДГР. Сложно определить, играет ли терапия ГР в этом роль, отчасти в связи с тем, что частота эпифизиолиза головок бедренных костей варьирует в зависимости от возраста, пола, расы и географической зоны. Сообщают о заболеваемости от 2 до 142 случаев на 100 000 населения, данные по результатам исследований KIGS и NCGS находятся в пределах этого диапазона [1198, 1324, 1394]. В соответствии с этим, хотя эпифизеолиз головок бедренных костей нельзя отнести к последствиям терапии ГР, те, кто жалуется на боли в бедрах и коленях, должны находиться под особенно тщательным наблюдением. Появление такой боли у ребенка со слишком высокой скоростью роста, получающего лечение ГР, должно быть поводом для рассмотрения этого диагноза.

Сколиоз. У детей на фоне лечения ГР описаны как прогрессирование уже существующего сколиоза, так и его дебют [1198]. Число описаний совсем небольшое, сообщают лишь о 238 случаях среди 54 996 пациентов в базе данных NCGS. Существует

https://t.me/medicina_free

особенное мнение относительно влияния ГР на сколиоз у пациентов с СТ и СПВ, у которых исходно повышена частота сколиоза. Хотя частота у леченных ГР пациентов с СТ была выше, чему других пациентов, получавших ГР, он остается редким состоянием, о котором сообщают лишь в отношении 0,69% пациентов [1283]. При СПВ частота сколиоза колеблется от 30 до 80%, и терапия ГР не увеличивает частоту и тяжесть сколиоза у пациентов с СПВ [1217, 1426].

Сахарный диабет. Ассоциация терапии ГР и инсулинорезистентности хорошо задокументирована [1427]. Кроме этого, среди кандидатов на терапию ГР существуют пациенты с известным повышенным риском сахарного диабета 2-го типа, в том числе пациенты с СТ, СПВ или родившиеся с ЗВУР. По оценкам на основании базы данных NCGS, частота сахарного диабета 2-го типа среди пациентов, получавших ГР, составляет приблизительно 14 случаев на 100 000 пациенто-лет [1198, 1324], а данные из KIGS и GeNeSIS [Genetic и Neuroendocrinology of Short Stature International Study (Международное исследование генетики и нейроэндокринологии низкорослости); еще одна большая база данных постмаркетингового наблюдения, спонсированная фармацевтической компанией] выявили, что частота сахарного диабета 2-го типа среди детей, леченных ГР, составляет приблизительно 30 случаев на 100 000 пациенто-лет [1428, 1429]. Частота, выявленная в исследованиях KIGS и GeNeSIS, была в 6–6,5 раза выше ожидаемой [1428, 1429]. Многие из этих детей имели факторы риска сахарного диабета 2-го типа, но не у всех из них было ожирение [43, 44, 1394]. У некоторых, но не всех, у кого развился сахарный диабет 2-го типа, произошло самоизлечение диабета при прекращении терапии ГР [1398, 1428, 1429], что как подчеркивает исходный риск сахарного диабета у этих пациентов, так и подтверждает причинно-следственную связь развития диабета с терапией ГР. В связи с этим снижение чувствительности к инсулину, индуцированное ГР, — фактор, требующий прицельного наблюдения, особенно у пациентов с высоким риском, таких как больные СПВ и СТ, а также имеющие в анамнезе ЗВУР.

Прочие побочные эффекты [1198, 1324, 1394]. Другие потенциальные побочные эффекты терапии ГР включают перипубертатную гинекомастию [1430], панкреатит [1431], рост невусов [1432, 1433] (но обычно без очевидной малигнизации [1398]), поведенческие изменения, увеличение тяжести нейрофиброматоза, гипертрофию миндалин и аденоидов и ночное апноэ. Сообщение [1434] об уменьшении объема тестикул и повышенном уровне гонадотропинов у четырех молодых мужчин, предварительно получавших ГР при ИЗР, не получило подтверждения ни в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [1435], ни по сведениям из международных баз данных [1436]. Этот перечень побочных эффектов неполный. Хорошо, если клиницист помнит, что ГР и пептидные факторы роста, которые он регулирует, являются потенциальными митогенами с различной метаболической и анаболической активностью. Все пациенты, получающие лечение ГР даже в качестве заместительной терапии, должны постоянно находиться под наблюдением на предмет побочных эффектов.

В большинстве случаев побочные эффекты ГР минимальны и редки. Когда они развиваются, сбор анамнеза и физикальное обследование достаточны для того, чтобы выявить их наличие. Лечение этих побочных эффектов может включать временное уменьшение дозы или временное прекращение терапии ГР [953]. При отсутствии других факторов риска нет доказательств того, что у тех, кто получает длительное лечение ГР, повышен риск лейкоза, рецидива опухоли мозга или эпифизеолиза головок бедренных костей. За любым пациентом, получающим ГР и имеющим второе серьезное заболевание/состояние (например, выживший после лечения опухоли головного мозга), необходимо наблюдение совместно с соответствующим специалистом, таким как онколог или нейрохирург. Хотя ГР увеличивает смертность критически больных пациентов в отделениях интенсивной терапии [1392], отсутствуют доказательства того, что у детей с ДГР при присоединении интеркуррентного заболевания следует прерывать заместительную терапию ГР.

https://t.me/medicina_free

Вопрос долгосрочного онкологического риска. Авторы нескольких эпидемиологических исследований предположили наличие связи между высоким сывороточным уровнем ИФР-1 и повышенной частотой малигнизации [1437–1439]. В этих исследованиях обнаружена связь высокого содержания ИФР-1 с раком груди, предстательной железы и толстой кишки [1439–1441]. И наоборот, более высокие концентрации ИФРСБ3 были ассоциированы со сниженным риском рака предстательной железы и груди, хотя в других исследованиях не обнаружено связи между ИФРСБ3 и раком [1439] или обнаружена положительная ассоциация [1439, 1441]. Поскольку ГР усиливает синтез и ИФР-1, и ИФРСБ3, исследования, обнаружившие наиболее сильную ассоциацию рака с высокими уровнями ИФР-1 и низкими ИФРСБ3, не предполагают простой связи ГР с риском рака.

Эпидемиологические исследования, в которых оценивали риск малигнизации у пациентов с акромегалией, получили результаты, отличные от некоторых [1441–1444], но не всех исследований [1445, 1446], выявивших значимые ассоциации между акромегалией и риском рака толстой кишки. Небольшой размер выборки, неконтролируемый ретроспективный характер этих исследований и множество возможных источников данных осложняют интерпретацию этих сообщений. Наиболее позднее на настоящий момент исследование, включавшее 1000 пациентов, не выявило повышения общей заболеваемости раком при акромегалии [1447]. Хотя в данном исследовании риск рака толстой кишки также не был повышен, смертность была выше, что предполагает влияние ГР или ИФР-1 на развившиеся опухоли [1448]. Проспективный анализ рака толстой кишки и кишечных полипов при акромегалии не выявил ассоциации между этими двумя заболеваниями при использовании серии аутопсий и проспективного скрининга с применением колоноскопии для группы контроля [1449]. Акромегалия ассоциирована с выраженным увеличением частоты доброкачественной гиперплазии некоторых органов, в том числе полипами толстой кишки [1450]. Такие находки предполагают, что ось ГР/ИФР-1 может вызывать симптоматические доброкачественные пролиферативные заболевания, которые могли бы быть ассоциированы с такими симптомами, как ректальное кровотечение, потенциально позволяющими выявлять (или определять) отклонения.

Дети, получающие ГР, не имеют большего риска образования опухолей *de novo* или рецидива опухолевых заболеваний [987, 1198, 1324, 1394]. Когорта из 1848 пациентов, получавших ГР в Великобритании, была проанализирована через 40 лет. Обнаружен повышенный риск колоректального рака и болезни Ходжкина, но смерти, ассоциированные с опухолями, были столь редки, что единичная смерть пациента могла существенно нарушить соотношение рисков [1451, 1452]. Среди взрослых пациентов, получающих ГР по поводу ДГР, не обнаружено повышения частоты рака [1453, 1454]. Другие длительные наблюдательные исследования взрослых, получавших ГР в детстве, также не выявили повышения частоты смертей, ассоциированных с раком [1455, 1456], хотя во французском исследовании была повышена смертность вследствие опухолей костей [1455]. Эти сообщения представляют неидеальные, неконтролируемые исследования, но общие данные не показывают явной ассоциации терапии ГР с развитием в будущем неоплазий при отсутствии других факторов риска.

Долгосрочная смертность на фоне терапии ГР. Влияние ДГР и лечения ГР на общую смертность многофакторно. Пациенты с нелеченным врожденным ДГР вследствие мутаций в гене *PROP1* имеют увеличенную продолжительность жизни [1439]. В отличие от них, пациенты с ДГР вследствие делеции гена *GH1* имеют сниженную продолжительность жизни с повышенной смертностью из-за сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний [1439], а пациенты с ДГР вследствие мутаций в гене *GHRH* не имеют отклонений показателей смертности по сравнению с местным населением [1439]. Данные по смертности в этнических популяциях с делециями и мутациями гена *GHRH* значительно различаются, что свидетельствует о неточности показателей смертности. Нелеченые пациенты с синдромом Ларона имели значитель-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

но сниженные показатели смертности от рака [1439]. Данных по смертности леченных ГР пациентов с синдромом Ларона нет. Риск смертности увеличен у взрослых с нелеченым дефицитом ГР (из-за повышения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний), а также у взрослых с избытком соматотропного гормона (из-за повышенной частоты сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и респираторных смертей) [1439]. В 2012 г. исследователи сообщили об общей смертности французских детей, леченных ГР по поводу ИДГР. Лечение ГР в этой когорте было начато между 1985 и 1996 гг., средний возраст при наблюдении составил 28 лет. Они обнаружили увеличение показателя общей смертности при сравнении с французской популяцией в целом, со стандартизированным показателем относительной смертности 1,33 (95% доверительный интервал 1,08–1,64) [1455]. Заболеваниями, вносящими вклад в увеличение смертности, были циркуляторные нарушения, а также субарахноидальные и внутримозговые кровоизлияния. В ответ на это сообщение исследователи изучили показатели общей смертности детей, получающих лечение ГР, в Швеции, Бельгии и Нидерландах [1456]. Эти пациенты начали лечение между 1985 и 1997 гг., и при наблюдении их средний возраст составлял 27–29 лет. В этой когорте никто не умер от рака или сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, существующие данные не дают четкого ответа на вопрос о долгосрочном влиянии терапии ГР на продолжительность жизни, в том числе зависит ли это от показания для назначения лечения ГР.

ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОПОДОБНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА 1

В 2005 г. FDA одобрило применение рекомбинантного человеческого ИФР-1 (рчИФР-1) для «...продолжительного лечения задержки роста у детей с тяжелым первичным дефицитом ИФР-1, детей с делециями гена ГР, у которых появились нейтрализующие антитела к ГР. Тяжелый первичный дефицит ИФР-1 определяют при SDS роста ниже −3,0, при SDS базального уровня ИФР-1 ниже −3,0, при нормальном или повышенном уровне ГР. Тяжелый первичный дефицит ИФР-1 включает пациентов с мутациями в рецепторе ГР, пост-ГР-рецепторном сигнальном пути и дефектах гена ИФР-1» [инструкция по применению препарата инкрелекс® (рчИФР-1), 2009, Tercica, Inc.]. Клинические исследования, в которых изучали безопасность и эффективность терапии рчИФР-1, проводили преимущественно с участием пациентов с доказанными мутациями в гене *GHR*. Менее 10% включенных имели нечувствительность к ГР вследствие наличия антител к ГР. Из-за редкости мутаций в гене *GHR* клинические исследования были небольшими. При объединении данных всех клинических исследований общее количество детей, получавших лечение к настоящему моменту, не превышает 200.

Сообщают о нескольких краткосрочных исследованиях роста с подкожным введением ИФР-1 в различных дозах. Несмотря на небольшие различия в дозировании ИФР-1 и критериях включения, краткосрочные эффекты ИФР-1 на рост при нечувствительности к ГР были постоянными: скорость роста увеличивалась в среднем с уровня до лечения 3–5 до 8–11 см в год. У 5 детей с дефицитом рецептора ГР однократное ежедневное введение 150 мкг/кг в течение 3–10 мес приводило к ускорению роста до 8,8–13,6 см в год [1457]. Уилтон (Wilton) [1142] опубликовал данные лечения 30 пациентов в возрасте от 3 до 23 лет с нечувствительностью к ГР вследствие дефицита ГР или ИДГР типа IA с антителами к ГР; доза ИФР-1 варьировала от 40 до 120 мкг/кг 2 раза в день. При исключении двух самых старших пациентов скорость роста увеличилась у пациентов Уилтона (Wilton), по крайней мере, на 2 см в год. Среднее увеличение скорости роста более чем 4 см в год было обнаружено у 11 препубертатных детей, получавших 80 мкг/кг 2 раза в день [1458]. Исследование также продемонстрировало значительную обратную зависимость между ростовым ответом на экзогенный ИФР-1 и тяжестью фенотипа нечувствительности к ГР.

https://t.me/medicina_free

Более продолжительные исследования лечения ИФР-1 нечувствительности к ГР продемонстрировали прогрессивно затухающее действие ИФР-1 на скорость роста [1459]. Данные 17 пациентов европейского коллаборативного исследования, проходящих лечение около 4 лет, продемонстрировали увеличение среднего роста с −6,5 до −4,9 SDS, с 2 пациентами, достигшими 3-го центиля. Дети, получавшие рчИФР-1 в течение 2 лет или меньше, имели бóльшую скорость роста, чем те, кто получал рчИФР-1 более длительно. В наиболее продолжительном исследовании терапии участвовали 58 детей с мутациями рецептора ГР, антителами к ГР или биохимически доказанной нечувствительности к ГР без задокументированной мутации [1460], исходы были аналогичны зарегистрированным в европейском исследовании, с первоначальным скачком роста (от 3,1 до 8,0 см в год) и последующим замедлением до значения, слегка превышающего исходные (4,8 см в год), к 4-му году терапии. Показатель SDS роста улучшился с −6,5 до −5,2 через 5–6 лет терапии. Данные 21 из этих пациентов, достигших или почти достигших конечного роста, со средней продолжительностью лечения 10 лет варьировали от −8,0 до −6,2 SDS, с более низкими значениями у пациентов с антителами к ГР как причиной резистентности к ГР [1461].

Эти ограниченные данные демонстрируют, что рчИФР-1 эффективен в ускорении роста, но ростовой ответ не так выражен и не настолько устойчив, как ростовой ответ на ГР у детей с ДГР. Субоптимальный ростовой ответ на рчИФР-1 по сравнению с рекомбинантным человеческим ГР обусловлен (1) невозможностью рчИФР-1 повышать уровни ИФРСБ3 и КЛС, что ведет к снижению доставки ИФР-1 к тканям-мишеням; (2) недостатком индуцированной ГР пролиферации прехондроцитов в ростовой пластинке; (3) отсутствием индуцированной ГР локальной секреции ИФР-1 в ростовой пластинке; (4) сложностью использования высоких доз ИФР-1 в связи с риском гипогликемии.

Лечение ИФР-1 также назначали пациентам с делециями гена *IGF1* [566] и пост-ГР-рецепторными нарушениями сигналинга с ростовыми данными, аналогичными детям с нечувствительностью к ГР вследствие дефицита рецептора ГР. Результаты 1-го года открытого исследования 124 детей с низким сывороточным уровнем ИФР-1 и SDS роста <−2 без биохимического подтверждения нечувствительности к ГР показывают, что скорость роста увеличилась за год терапии (с 5 до 7 см в год) [1145].

Наиболее распространенное нежелательное явление при терапии рчИФР-1 — гипогликемия. В некоторых исследованиях оно зарегистрировано практически у половины пациентов с нечувствительностью к ГР, получавших лечение рчИФР-1 [1460], обычно в течение 1-го месяца терапии. Важно, что пациенты с дефектами рецептора ГР, составлявшие самую большую часть включенных в эти исследования по лечению, имели исходную гипогликемию. В 6-месячном плацебо-контролируемом исследовании 67% детей, получавших плацебо, имели гипогликемию — по сравнению с 85% детей, получавших рчИФР-1; различия не были статистически значимыми [1168]. В исследовании 23 пациентов с нечувствительностью к ГР гипогликемия зарегистрирована до начала исследования. Через 3 мес 2,6% показателей глюкозы у тех, кто получал плацебо, были ниже 50 мг/дл по сравнению с 5,5% показателей глюкозы у тех, кто получал рчИФР-1 [1460]. Гипогликемия возникала у всех при достаточном потреблении пищи. Среди детей с низким уровнем ИФР-1, но без нечувствительности к ГР, 20% получавших более высокую дозу ИФР-1 испытывали симптомы гипогликемии, хотя гипогликемия была задокументирована лишь у 1 пациента [1145].

У пациентов с нечувствительностью к ГР, получающих рчИФР-1, также отмечали гипертрофию лимфоидной ткани, включающую увеличение миндалин/аденоидов и ассоциированные с ними храп и апноэ во сне, а также увеличение вилочковой железы и селезенки [1460]. Гипертрофия зафиксирована у 22% пациентов, а 10% пациентов потребовалась тонзилэктомия/аденотомия. Огрубение лица зафиксировано у пациентов препубертатного возраста [1460]. По результатам исследований сообщают об

https://t.me/medicina_free

увеличении МПКТ на фоне лечения и дву- или троекратном увеличении жировой массы тела, согласно оценке по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [1462]. В исследовании конечного роста не отмечено этого значительного повышения жировой массы тела [1461]. У 5% леченых пациентов также развилась внутричерепная гипертензия, ассоциированная с отеком диска зрительного нерва. В исследовании Мидиетт (Midyett) и соавт. у 2 из 100 пациентов, получавших ИФР-1, была задокументирована внутричерепная гипертензия [1145]. Антитела к ИФР-1 появляются приблизительно у половины пациентов в течение 1-го года, но они не влияют на ответ [1460]. Повышенный риск рака при лечении рчИФР-1, как и при лечении рекомбинантным человеческим ГР, не доказан, но обоснованное опасение, касающееся роли ИФР-1 в развитии неоплазии, и увеличивающийся риск рака ассоциированы с гиперсоматотропинемией [1463].

Одобрение рчИФР-1 FDA и Европейским агентством по контролю медицинских продуктов спровоцировало дебаты о расширении диагноза тяжелого дефицита ИФР-1 и соответствующем расширенном использовании рчИФР-1, не только для пациентов с нейтрализующими ГР антителами или задокументированными мутациями в гене *GHR*, путях сигналинга рецептора ГР или гене ИФР-1. Некоторые исследователи считают, что при низком сывороточном уровне ИФР-1 или слабом ответе на ГР возможны различные невыявленные нарушения сигналинга рецептора ГР, и такие пациенты могут получить преимущества от лечения рчИФР-1 [1464]. Другие выражают сомнения по поводу расширения диагноза дефицита ИФР-1 и использования рчИФР-1, заявляя, что ответ детей с ИЗР на рчИФР-1 может быть минимален с учетом более низкого ответа пациентов с дефектами рецептора ГР при длительной терапии рчИФР-1 по сравнению с детьми с ДГР, леченными ГР. Еще одно теоретическое сомнение касается влияния отрицательной обратной связи рчИФР-1 с секрецией ГР, что приводит к снижению ИФР-1-независимого действия ГР на рост [1465].

ДРУГИЕ ВИДЫ СТИМУЛИРУЮЩЕГО РОСТ ЛЕЧЕНИЯ

Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона. *Увеличение конечного роста детей с ИЗР.* Влияние терапии агонистами ГнРГ на конечный рост изучали у девочек с ИЗР и нормальным половым созреванием (в возрасте от 8 до 10 лет). Отмечена средняя прибавка от 0 до 4,2 см по сравнению с предполагаемым ростом [1364, 1466–1477]. У мальчиков с быстро прогрессирующим половым созреванием терапия агонистами ГнРГ увеличивала конечный рост по сравнению с предполагаемым [1478, 1479] со средней прибавкой от 4,4 до 10 см у тех, кто получал комбинированную терапию, по сравнению с 0,5–6,1 см у нелеченых пациентов в группе контроля [1366, 1480].

В этих исследованиях эффекты ГР нельзя четко отделить от эффектов агонистов ГнРГ. В двух рандомизированных исследованиях, в которых участвовали приемные девочки с нормальным половым созреванием, лечение агонистом ГнРГ плюс ГР сравнивали с монотерапией ГнРГ. На фоне комбинированной терапии была продемонстрирована на 3 см большая прибавка роста [1481, 1482].

Недостатки использования агонистов ГнРГ у детей с ИЗР включают отсутствие пубертатного ускорения роста, задержку полового созревания с потенциальными психологическими проблемами и снижением МПКТ. Не хватает продолжительных наблюдательных исследований. Совет экспертов постановил, что монотерапия агонистами ГнРГ у детей с ИЗР и нормальным по сроку половым созреванием обладает минимальной эффективностью с точки зрения увеличения конечного роста, может ухудшить МПКТ и не может быть предложена для рутинной практики [1483]. Комбинированная терапия агонистами ГнРГ и ГР ведет к значимой прибавке роста, но может оказать нежелательные побочные эффекты. Рутинное использование агониста ГнРГ у детей с ИЗР, получающих ГР, не может быть рекомендовано (уровень доказательности C-III).

https://t.me/medicina_free

Увеличение конечного роста детей, рожденных с внутриутробной задержкой роста. Низкорослые дети, рожденные с ЗВУР, обычно имеющие нормальные сроки полового созревания, хотя у некоторых возможно быстро прогрессирующее половое созревание, могут получать лечение ГР [1484]. Данные по дополнительному эффекту лечения аналогом ГнРГ ограничены. Рутинное использование комбинации агониста ГнРГ и ГР у детей, рожденных с ЗВУР, не рекомендовано.

Увеличение конечного роста детей с ДГР. У некоторых детей с ДГР на момент начала полового созревания сохраняются низкий рост и риск низкого конечного роста. Ретроспективные исследования, оценивавшие добавление агонистов ГнРГ к терапии ГР, включали ограниченное количество участников и получили противоречивые результаты [1485, 1486]. В трех проспективных исследованиях, в которых сообщили о достижении роста, близкого к конечному, или конечного роста продемонстрирован набор роста −1 SDS [1487–1489]. Рутинное использование комбинированной терапии у детей с ДГР с низким предполагаемым конечным ростом на момент начала полового созревания нельзя рекомендовать (уровень доказательности C-III).

Ингибиторы ароматазы. Мужчины с дефицитом эстрогенов вследствие дефектов гена ароматазы или резистентностью к эстрогенам из-за неактивности рецепторов к эстрогенам продолжают расти в третьей декаде жизни, что подтверждает роль эстрогенов в закрытии зон роста [22, 289]. Фермент ароматаза катализирует ароматизацию тестостерона и андростендиона соответственно в эстрадиол и эстрон. Для изучения эффективности применения препаратов класса ингибиторов ароматазы с целью замедления закрытия зон роста и увеличения роста при нарушениях, ассоциированных с задержкой роста у мальчиков, проводили различные исследования. До настоящего времени исследования были малочисленными, многие использовали дополнительную терапию, включающую ГР, агонисты ГнРГ или тестостерон, поэтому эффект собственно терапии ингибиторами ароматазы остается неясным. Кроме этого, большинство исследований были краткосрочными и оценивали изменение предполагаемого конечного роста, только в одном исследовании изучали влияние на конечный рост во взрослом возрасте.

Ингибиторы ароматазы были впервые опробованы при заболеваниях с избытком половых гормонов и ППС. Продемонстрировано очень незначительное, если в принципе существующее, влияние на предполагаемый конечный рост. Лечение тестолактоном℗, ингибитором ароматазы I поколения, мальчиков с семейным ограниченным мужским полом преждевременным половым развитием* привело к улучшению предполагаемого конечного роста лишь после 5–6 лет лечения [1490]. Увеличение предполагаемого конечного роста через 6 лет было значительным — на 12,9 см по сравнению с нелечеными пациентами контрольной группы. В отличие от этого, ингибиторы ароматазы I и II поколения не оказывали значимого влияния на предполагаемый конечный рост пациентов с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта [1491–1493]. Данные конечного роста недоступны.

Ингибиторы ароматазы также использовали для лечения КЗРР у мальчиков. В известные исследования было включено небольшое количество участников, и мальчики с КЗРР, получавшие ингибитор ароматазы II поколения летрозол в комбинации с тестостероном в течение 12 мес, имели увеличение предполагаемого конечного роста на 5,1 см больше, чем пациенты группы контроля, получавшие только тестостерон [808]. При наблюдении за пациентами до конечного роста выяснилось, что у мальчиков, получавших анастрозол дополнительно к тестостерону, конечный рост был на 5,7 см выше, чем у тех, кто получал только тестостерон [1073]. У мальчиков с ДГР, получавших лечение ГР, добавление анастрозола в течение 3 лет увеличивало предполагаемый конечный рост на 6,7 см по сравнению с увеличением на 1,0 см у мальчиков, получавших только ГР [809]. Результаты этих предварительных неболь-

* Речь идет о тестотоксикозе. (*Примеч. пер.*)

https://t.me/medicina_free

ших исследований показывают, что ингибиторы ароматазы могут увеличивать конечный рост, но необходимы более крупные и длительные исследования, чтобы определить оптимальные условия и длительность лечения для значительного увеличения конечного роста. Кроме этого, необходим более длительный период наблюдения, чтобы продемонстрировать безопасность такого лечения у препубертатных и пубертатных мальчиков.

С учетом наблюдений снижения ИМТ у пациентов мужского пола с дефектом синтеза или действия эстрогенов в этих исследованиях терапии изучали влияние на МПКТ непродолжительного лечения ингибиторами ароматазы. Ни в одном из исследований не выявлены различия по МПКТ при проведении денситометрии у пациентов, получавших ингибиторы ароматазы или плацебо в течение 3 лет [809, 811]. Однако умеренные аномалии позвоночника были отмечены у мальчиков, получавших ингибиторы ароматазы, по сравнению с получавшими плацебо [1494]. Неизвестно, являются ли деформации следствием терапии и проходят ли они при более длительной терапии летрозолом. В свете таких эффектов следует с осторожностью относиться к применению игибиторов ароматазы. Очевидно, что необходимо более длительное наблюдение, чтобы лучше охарактеризовать безопасность и эффективность ингибиторов ароматазы при улучшении роста.

Оксандролон — анаболический стероид, используемый для увеличения скорости роста при ряде нарушений. Поскольку это соединение не может быть эстрогенизировано, оно не должно ускорять костное созревание. В целом в исследованиях, изучавших влияние оксандролона на рост, обнаружено, что он увеличивает скорость роста, но не ведет к увеличению конечного роста.

Клинические исследования эффективности. В огромном количестве исследований изучали терапию оксандролоном у мальчиков с КЗРР. Выявлено, что оксандролон увеличивает скорость роста у этих мальчиков [1032, 1050]. Типичный ответ — повышение скорости роста с 4–4,5 до 8–9 см в год. Хотя лечение не уменьшает конечный рост, как это может произойти с ускорением костного созревания при избыточном воздействии половых гормонов, оно не увеличивает конечный рост [1050]. В связи с этим оксандролон можно использовать для ускорения роста у мальчиков с КЗРР, чтобы дать им возможность вырасти быстрее, чем при естественных условиях, но он не увеличит их конечный рост во взрослом возрасте. Исследований, в которых сравнивали эффекты терапии оксандролоном по сравнению с тестостероном у мальчиков с КЗРР, не было.

Оксандролон изучали в отношении девочек с СТ, как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГР. Как и у мальчиков с КЗРР, у девочек с СТ оксандролон увеличивал скорость роста [1495, 1496]. Хотя в ряде исследований монотерапия оксандролоном не влияла на конечный рост [1497], в других работах при терапии оксандролоном выявлено увеличение конечного роста на 5,2 см [1496]. Есть результаты трех контролируемых исследований, изучавших влияние на конечный рост комбинированной терапии с ГР по сравнению с монотерапией ГР [1498]. В исследованиях был различный возраст на момент начала лечения, использовали разные дозы ГР и оксандролона [1499–1501]. В целом сообщают о положительном эффекте оксандролона при его добавлении к терапии ГР, что увеличивало конечный рост с вариабельностью от 2,3 до 4,6 см.

Побочные эффекты. В отношении мальчиков, леченных оксандролоном по поводу КЗРР, не сообщают ни о каких значимых побочных эффектах. Хотя оксандролон и обладает значительно меньшими андрогенными свойствами по сравнению с тестостероном, у девочек, принимавших оксандролон, происходила незначительная вирилизация, в том числе клиторомегалия. Это беспокоит в меньшей степени при более низких дозах [1498]. Существуют также сообщения о задержке развития грудных желез, что проходит при более высоких дозах эстрогенов. При лечении оксандролоном сообщают о гепатобилиарной дисфункции, манифестировавшей как нарушение

https://t.me/medicina_free

содержания холестерина липопротеинов высокой плотности, в связи с чем предложен мониторинг липидов [1498].

Диагностика и лечение при ускоренном росте и высокорослости

ДИАГНОСТИКА

Нормальное распределение роста предполагает, что 2,5% популяции выше средних значений более чем на 2 SD. Наиболее распространенная причина высокорослости — семейная, и диагностика и наблюдение заключаются в выявлении высокого или конституционального роста среди редких патологических причин высокорослости. Как и при задержке роста, за детьми с высокорослостью следует наблюдать с учетом семейного ростового прогноза и целевого роста, рассчитанного по росту родителей. Когда в семейном анамнезе есть данные о высокорослости, а скорость роста и результаты физикального осмотра соответствуют норме, поддержка и доверительная беседа часто бывают единственным нужным минимумом, необходимым для пациента, без какого-либо дальнейшего обследования. Внимательная оценка полового созревания и костного возраста дает возможность расчета предполагаемого конечного роста и обсуждения с пациентом и его семьей. Если анамнез предполагает патологические нарушения, лежащие в основе ускорения роста, следует провести дополнительные исследования, чтобы оценить ось ГР/ИФР-1, хромосомные нарушения, половое созревание или другие редкие случаи.

При избытке ГР сывороточная концентрация ИФР-1 повышена, хотя она может быть нормальным проявлением манифестации полового созревания. Базальное содержание ГР может быть нормальным или повышенным, но уровень ГР в сыворотке крови не снижается при приеме декстрозы (Глюкозы♠; 1,75 г на 1 кг массы тела максимально до 100 г). Хотя аномалии турецкого седла могут быть видны на рентгенограмме черепа в боковой проекции, выявление повышенной секреции ГР/ИФР считают показанием для проведения МРТ или КТ гипоталамуса и гипофиза.

ЛЕЧЕНИЕ

Радикальное лечение при ГР-секретирующих опухолях — хирургическое удаление транссфеноидальным доступом или более агрессивным хирургическим методом при бóльших размерах образования. Аналоги соматостатина, агонисты дофамина и антагонисты рецептора ГР — важные составляющие терапевтических программ лечения при избыточной секреции ГР.

В прошлом большинство пациентов, получавших лечение по поводу семейной высокорослости, были женского пола. В течение последних четырех десятилетий количество пациенток, получающих лечение в США по поводу высокорослости, значительно снизилось по мере того, как высокий рост девушек становился все более социально и психологически приемлемым. Терапевтические методы в целом включали назначение эстрогенов до начала полового созревания, чтобы индуцировать более раннее созревание эпифизов [1502]. Их рассматривали в отношении девочек с предполагаемым конечным ростом выше 183 см (6 футов). Протоколы лечения значительно варьировали, и рандомизированные исследования, в которых бы изучали эффективность лечения, не проводили. Вокруг лечения девочек с высокорослостью не утихают споры, особенно в свете продолжительных исследований, которые увеличили возможность влияния на фертильность [1503]. В 1999 г. об использовании эстрогенов для лечения высокорослости сообщила пятая часть детских эндокринологов [1504], этот процент выглядит уменьшающимся. У мальчиков для ускорения закрытия зон роста использовали андрогены благодаря их ароматизации до эстрогенов, но отмечена быстрая вирилизация.

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heinrichs C., Munson P.J., Counts D.R. et al. Patterns of human growth // Science. 1995. Vol. 268. N. 5209. P. 442–447.

2. Lampl M., Veldhuis J.D., Johnson M.L. Saltation and stasis: a model of human growth // Science. 1992. Vol. 258. N. 5083. P. 801–803.

3. Lampl M., Cameron N., Veldhuis J.D. et al. Patterns of human growth: response // Science. 1995. Vol. 268. P. 445–447.

4. Tillmann V., Thalange N.K., Foster P.J. et al. The relationship between stature, growth, and short-term changes in height and weight in normal prepubertal children // Pediatr. Res. 1998. Vol. 44. N. 6. P. 882–886.

5. Thalange N.K., Foster P.J., Gill M.S. et al. Model of normal prepubertal growth // Arch. Dis. Child. 1996. Vol. 75. N. 5. P. 427–431.

6. Gelander L., Karlberg J., Albertsson-Wikland K. Seasonality in lower leg length velocity in prepubertal children // Acta. Paediatr. 1994. Vol. 83. N. 12. P. 1249–1254.

7. Hermanussen M., Lange S., Grasedyck L. Growth tracks in early childhood // Acta. Paediatr. 2001. Vol. 90. N. 4. P. 381–386.

8. Ogden C.L., Kuczmarski R.J., Flegal K.M. et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 growth charts for the United States: improvements to the 1977 National Center for Health statistics version // Pediatrics. 2002. Vol. 109. N. 1. P. 45–60.

9. Grummer-Strawn L.M., Reinold C., Krebs N.F., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of World Health Organization and CDC growth charts for children aged 0–59 months in the United States // MMWR Recomm Rep. 2010. Vol. 59. N. RR-9. P. 1–15.

10. Tanner J.M., Davies P.S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children // J. Pediatr. 1985. Vol. 107. N. 3. P. 317–329.

11. Lyon A.J., Preece M.A., Grant D.B. Growth curve for girls with Turner syndrome // Arch. Dis. Child. 1985. Vol. 60. N. 10. P. 932–935.

12. Horton W.A., Rotter J.I., Rimoin D.L. et al. Standard growth curves for achondroplasia // J. Pediatr. 1978. Vol. 93. N. 3. P. 435–438.

13. Cronk C., Crocker A.C., Pueschel S.M. et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age // Pediatrics. 1988. Vol. 81. N. 1. P. 102–110.

14. Bayer L.M., Bayley L. Growth Diagnosis. Chicago, IL: University of Chicago Press, 1959.

15. Tanner J.M., Goldstein H., Whitehouse R.H. Standards for children's height at ages 2–9 years allowing for heights of parents // Arch. Dis. Child. 1970. Vol. 45. N. 244. P. 755–762.

16. Tanner J.M. Auxology / Kappy M.S., Blizzard R.M., Migeon C.J. (eds). The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1994.

17. Wright C.M., Cheetham T.D. The strengths and limitations of parental heights as a predictor of attained height // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 81. N. 3. P. 257–260.

18. Giacobbi V., Trivin C., Lawson-Body E. et al. Extremely short stature: influence of each parent's height on clinical-biological features // Horm. Res. 2003. Vol. 60. N. 6. P. 272–276.

19. Reiter E.O., Rosenfeld R.G. Normal and aberrant growth / Kronenberg H.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008.

20. Emons J.A., Boersma B., Baron J., Wit J.M. Catch-up growth: testing the hypothesis of delayed growth plate senescence in humans // J. Pediatr. 2005. Vol. 147. N. 6. P. 843–846.

21. Weise M., De-Levi S., Barnes K.M. et al. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. N. 12. P. 6871–6876.

22. Smith E.P., Boyd J., Frank G.R. et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. N. 16. P. 1056–1061.

23. Conte F.A., Grumbach M.M., Ito Y. et al. A syndrome of female pseudohermaphrodism, hypergonadotropic hypogonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. N. 6. P. 1287–1292.

24. Bilezikian J.P., Morishima A., Bell J., Grumbach M.M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. N. 9. P. 599–603.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

25. Grumbach M.M., Auchus R.J. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 12. P. 4677–4694.
26. Karlberg J., Engstrom I., Karlberg P., Fryer J.G. Analysis of linear growth using a mathematical model. I. From birth to three years // Acta. Paediatr. Scand. 1987. Vol. 76. N. 3. P. 478–488.
27. Karlberg J., Fryer J.G., Engstrom I., Karlberg P. Analysis of linear growth using a mathematical model. II. From 3 to 21 years of age // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1987. Vol. 337. P. 12–29.
28. Schrier L., Ferns S.P., Barnes K.M. et al. Depletion of resting zone chondrocytes during growth plate senescence // J. Endocrinol. 2006. Vol. 189. N. 1. P. 27–36.
29. Parfitt A.M. Misconceptions (1): epiphyseal fusion causes cessation of growth // Bone. 2002. Vol. 30. N. 2. P. 337–339.
30. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. I // Arch. Dis. Child. 1966. Vol. 41. N. 219. P. 454–471.
31. Wingerd J., Schoen E.J. Factors influencing length at birth and height at five years // Pediatrics. 1974. Vol. 53. N. 5. P. 737–741.
32. Smith D.W., Truog W., Rogers J.E. et al. Shifting linear growth during infancy: illustration of genetic factors in growth from fetal life through infancy // J. Pediatr. 1976. Vol. 89. N. 2. P. 225–230.
33. Knight B., Shields B.M., Turner M. et al. Evidence of genetic regulation of fetal longitudinal growth // Early Hum. Dev. 2005. Vol. 81. N. 10. P. 823–831.
34. Mei Z., Grummer-Strawn L.M., Thompson D., Dietz W.H. Shifts in percentiles of growth during early childhood: analysis of longitudinal data from the California Child Health and Development study // Pediatrics. 2004. Vol. 113. N. 6. P. e617–e627.
35. Lee P.A., Kendig J.W., Kerrigan J.R. Persistent short stature, other potential outcomes, and the effect of growth hormone treatment in children who are born small for gestational age // Pediatrics. 2003. Vol. 112. N. 1. Pt. 1. P. 150–162.
36. Hokken-Koelega A.C., De Ridder M.A., Lemmen R.J. et al. Children born small for gestational age: do they catch up? // Pediatr. Res. 1995. Vol. 38. N. 2. P. 267–271.
37. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height // Pediatr. Res. 1995. Vol. 38. N. 5. P. 733–739.
38. Horner J.M., Thorsson A.V., Hintz R.L. Growth deceleration patterns in children with constitutional short stature: an aid to diagnosis // Pediatrics. 1978. Vol. 62. N. 4. P. 529–534.
39. Du Caju M.V., Op De Beeck L., Sys S.U. et al. Progressive deceleration in growth as an early sign of delayed puberty in boys // Horm. Res. 2000. Vol. 54. N. 3. P. 126–130.
40. Crowne E.C., Shalet S.M., Wallace W.H. et al. Final height in boys with untreated constitutional delay in growth and puberty // Arch. Dis. Child. 1990. Vol. 65. N. 10. P. 1109–1112.
41. LaFranchi S., Hanna C.E., Mandel S.H. Constitutional delay of growth: expected versus final adult height // Pediatrics. 1991. Vol. 87. N. 1. P. 82–87.
42. Ranke M.B., Grauer M.L., Kistner K. et al. Spontaneous adult height in idiopathic short stature // Horm. Res. 1995. Vol. 44. N. 4. P. 152–157.
43. Albanese A., Stanhope R. Predictive factors in the determination of final height in boys with constitutional delay of growth and puberty // J. Pediatr. 1995. Vol. 126. N. 4. P. 545–550.
44. Moreira-Andres M.N., Canizo F.J., de la Cruz F.J. et al. Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty // Eur. J. Endocrinol. 1998. Vol. 139. N. 3. P. 271–275.
45. Bertelloni S., Baroncelli G.I., Ferdeghini M. et al. Normal volumetric bone mineral density and bone turnover in young men with histories of constitutional delay of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 12. P. 4280–4283.
46. Darelid A., Ohlsson C., Nilsson M. et al. Catch up in bone acquisition in young adult men with late normal puberty // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. N. 10. P. 2198–2207.
47. Ruff C. Variation in human size and shape // Annu. Rev. Anthropol. 2002. Vol. 31. P. 211–232.
48. Tanner J.M. A history of the study of human growth. Cambridge, MA: Cambridge University Press, 1981.
49. Schonbeck Y., Talma H., van Dommelen P. et al. The world's tallest nation has stopped growing taller: the height of Dutch children from 1955 to 2009 // Pediatr. Res. 2013. Vol. 73. N. 3. P. 371–377.

https://t.me/medicina_free

50. Kioussi C., Carriere C., Rosenfeld M.G. A model for the development of the hypothalamic-pituitary axis: transcribing the hypophysis // Mech. Dev. 1999. Vol. 81. N. 1–2. P. 23–35.

51. Gage P.J., Camper S.A. Pituitary homeobox 2, a novel member of the bicoid-related family of homeobox genes, is a potential regulator of anterior structure formation // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6. N. 3. P. 457–464.

52. Treier M., Gleiberman A.S., O'Connell S.M. et al. Multistep signaling requirements for pituitary organogenesis in vivo // Genes Dev. 1998. Vol. 12. N. 11. P. 1691–1704.

53. Ericson J., Norlin S., Jessell T.M., Edlund T. Integrated FGF and BMP signaling controls the progression of progenitor cell differentiation and the emergence of pattern in the embryonic anterior pituitary // Development. 1998. Vol. 125. N. 6. P. 1005–1015.

54. Kioussi C., O'Connell S., St-Onge L. et al. Pax6 is essential for establishing ventral-dorsal cell boundaries in pituitary gland development // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. N. 25. P. 14378–14382.

55. Sornson M.W., Wu W., Dasen J.S. et al. Pituitary lineage determination by the prophet of pit-1 homeodomain factor defective in Ames dwarfism // Nature. 1996. Vol. 384. N. 6607. P. 327–333.

56. Dasen J.S., O'Connell S.M., Flynn S.E. et al. Reciprocal interactions of Pit1 and GATA2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types // Cell. 1999. Vol. 97. N. 5. P. 587–598.

57. Simmons D.M., Voss J.W., Ingraham H.A. et al. Pituitary cell phenotypes involve cell-specific pit-1 mRNA translation and synergistic interactions with other classes of transcription factors // Genes Dev. 1990. Vol. 4. N. 5. P. 695–711.

58. Li S., Crenshaw E.B. 3rd, Rawson E.J. et al. Dwarf locus mutants lacking three pituitary cell types result from mutations in the POU-domain gene pit-1 // Nature. 1990. Vol. 347. N. 6293. P. 528–533.

59. Ingraham H.A., Lala D.S., Ikeda Y. et al. The nuclear receptor steroidogenic factor 1 acts at multiple levels of the reproductive axis // Genes Dev. 1994; . Vol. 8. N. 19. P. 2302–2312.

60. Luo X., Ikeda Y., Lala D.S. et al. A cell-specific nuclear receptor plays essential roles in adrenal and gonadal development // Endocr. Res. 1995. Vol. 21. N. 1–2. P. 517–524.

61. Bentley C.A., Zidehsarai M.P., Grindley J.C. et al. Pax6 is implicated in murine pituitary endocrine function // Endocrine. 1999. Vol. 10. N. 2. P. 171–177.

62. Japon M.A., Rubinstein M., Low M.J. In situ hybridization analysis of anterior pituitary hormone gene expression during fetal mouse development // J. Histochem. Cytochem. 1994. Vol. 42. N. 8. P. 1117–1125.

63. Lamolet B., Pulichino A.M., Lamonerie T. et al. A pituitary cell-restricted T box factor, tpit, activates POMC transcription in cooperation with pitx homeoproteins // Cell. 2001. Vol. 104. N. 6. P. 849–859.

64. Goodyer C.G. Ontogeny of pituitary hormone secretion / Collu R., Ducharme J.R., Guyda H.J. (eds). Pediatric Endocrinology. New York, NY: Raven, 1989.

65. Gorczyca W., Hardy J. Arterial supply of the human anterior pituitary gland // Neurosurgery. 1987. Vol. 20. N. 3. P. 369–378.

66. Pilavdzic D., Kovacs K., Asa S.L. Pituitary morphology in anencephalic human fetuses // Neuroendocrinology. 1997. Vol. 65. N. 3. P. 164–172.

67. Scheithauer B.W., Sano T., Kovacs K.T. et al. The pituitary gland in pregnancy: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 69 cases // Mayo Clin. Proc. 1990. Vol. 65. N. 4. P. 461–474.

68. Thorner M.O., Vance M.L., Horvath E. The anterior pituitary / Wilson J.D., Foster D.W. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1991.

69. Cooke N.E., Ray J., Watson M.A. et al. Human growth hormone gene and the highly homologous growth hormone variant gene display different splicing patterns // J. Clin. Invest. 1988. Vol. 82. N. 1. P. 270–275.

70. Cordoba-Chacon J., Gahete M.D., Castano J.P. et al. Somatostatin and its receptors contribute in a tissue-specific manner to the sex-dependent metabolic (fed/fasting) control of growth hormone axis in mice // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 300. N. 1. P. E46–E54.

71. Frohman L.A., Kineman R.D., Kamegai J. et al. Secretagogues and the somatotrope: signaling and proliferation // Recent Prog // Horm. Res. 2000. Vol. 55. P. 269–290, discussion 290–291.

72. Lin C., Lin S.C., Chang C.P., Rosenfeld M.G. Pit-1-dependent expression of the receptor for growth hormone releasing factor mediates pituitary cell growth // Nature. 1992. Vol. 360. N. 6406. P. 765–768.

https://t.me/medicina_free

73. Mayo K.E., Hammer R.E., Swanson L.W. et al. Dramatic pituitary hyperplasia in transgenic mice expressing a human growth hormone-releasing factor gene // Mol. Endocrinol. 1988. Vol. 2. N. 7. P. 606–612.

74. Barinaga M., Yamonoto G., Rivier C. et al. Transcriptional regulation of growth hormone gene expression by growth hormone-releasing factor // Nature. 1983. Vol. 306. N. 5938. P. 84–85.

75. Frohman L.A., Jansson J.O. Growth hormone-releasing hormone // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7. N. 3. P. 223–253.

76. Smith R.G., Palyha O.C., Feighner S.D. et al. Growth hormone releasing substances: types and their receptors // Horm. Res. 1999. Vol. 51. Suppl. 3. P. 1–8.

77. Kineman R.D., Aleppo G., Frohman L.A. The tyrosine hydroxylase-human growth hormone (GH) transgenic mouse as a model of hypothalamic GH deficiency: growth retardation is the result of a selective reduction in somatotrope numbers despite normal somatotrope function // Endocrinology. 1996. Vol. 137. N. 11. P. 4630–4636.

78. Salvatori R., Hayashida C.Y., Aguiar-Oliveira M.H. et al. Familial dwarfism due to a novel mutation of the growth hormone-releasing hormone receptor gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 3. P. 917–923.

79. Hammer R.E., Brinster R.L., Rosenfeld M.G. et al. Expression of human growth hormone-releasing factor in transgenic mice results in increased somatic growth // Nature. 1985. Vol. 315. N. 6018. P. 413–416.

80. Hartman M.L., Faria A.C., Vance M.L. et al. Temporal structure of in vivo growth hormone secretory events in humans // Am. J. Physiol. 1991. Vol. 260. N. 1. Pt. 1. P. E101–E110.

81. Bonnefont X., Lacampagne A., Sanchez-Hormigo A. et al. Revealing the large-scale network organization of growth hormone-secreting cells // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. N. 46. P. 16 880–16 885.

82. Zeitler P., Argente J., Chowen-Breed J.A. et al. Growth hormone-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the hypothalamus of the adult male rat is increased by testosterone // Endocrinology. 1990. Vol. 127. N. 3. P. 1362–1368.

83. Ho K.Y., Evans W.S., Blizzard R.M. et al. Effects of sex and age on the 24-hour profile of growth hormone secretion in man: importance of endogenous estradiol concentrations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64. N. 1. P. 51–58.

84. Katz H.P., Youlton R., Kaplan S.L., Grumbach MM. Growth and growth hormone. 3. Growth hormone release in children with primary hypothyroidism and thyrotoxicosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969. Vol. 29. N. 3. P. 346–351.

85. Frantz A.G., Rabkin M.T. Human growth hormone. Clinical measurement, response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids // N. Engl. J. Med. 1964. Vol. 271. P. 1375–1381.

86. Thompson R.G., Rodriguez A., Kowarski A., Blizzard R.M. Growth hormone: metabolic clearance rates, integrated concentrations, and production rates in normal adults and the effect of prednisone // J. Clin. Invest. 1972. Vol. 51. N. 12. P. 3193–3199.

87. Kojima M., Hosoda H., Date Y. et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach // Nature. 1999. Vol. 402. N. 6762. P. 656–660.

88. Date Y., Kojima M., Hosoda H. et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans // Endocrinology. 2000. Vol. 141. N. 11. P. 4255–4261.

89. Malagon M.M., Luque R.M., Ruiz-Guerrero E. et al. Intracellular signaling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes // Endocrinology. 2003. Vol. 144. N. 12. P. 5372–5380.

90. Popovic V., Miljic D., Micic D. et al. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 7. P. 3450–3453.

91. Higgins S.C., Gueorguiev M., Korbonits M. Ghrelin, the peripheral hunger hormone // Ann. Med. 2007. Vol. 39. N. 2. P. 116–136.

92. Sun Y., Ahmed S., Smith R.G. Deletion of ghrelin impairs neither growth nor appetite // Mol. Cell. Biol. 2003. Vol. 23. N. 22. P. 7973–7981.

93. Sun Y., Wang P., Zheng H., Smith R.G. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. N. 13. P. 4679–4684.

https://t.me/medicina_free

94. Savino F., Grassino E.C., Fissore M.F. et al. Ghrelin, motilin, insulin concentration in healthy infants in the first months of life: relation to fasting time and anthropometry // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 65. N. 2. P. 158–162.
95. Pantel J., Legendre M., Cabrol S. et al. Loss of constitutive activity of the growth hormone secretagogue receptor in familial short stature // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. N. 3. P. 760–768.
96. Wang H.J., Geller F., Dempfle A. et al. Ghrelin receptor gene: identification of several sequence variants in extremely obese children and adolescents, healthy normal-weight and underweight students, and children with short normal stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 1. P. 157–162.
97. Muccioli G., Ghe C., Ghigo M.C. et al. Specific receptors for synthetic GH secretagogues in the human brain and pituitary gland // J. Endocrinol. 1998. Vol. 157. N. 1. P. 99–106.
98. Akamizu T., Murayama T., Teramukai S. et al. Plasma ghrelin levels in healthy elderly volunteers: the levels of acylated ghrelin in elderly females correlate positively with serum IGF-I levels and bowel movement frequency and negatively with systolic blood pressure // J. Endocrinol. 2006. Vol. 188. N. 2. P. 333–344.
99. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S. et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans // Diabetes. 2001. Vol. 50. N. 8. P. 1714–1719.
100. Shiiya T., Nakazato M., Mizuta M. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 1. P. 240–244.
101. Tschop M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents // Nature. 2000. Vol. 407. N. 6806. P. 908–913.
102. Jamen F., Persson K., Bertrand G. et al. PAC1 receptor-deficient mice display impaired insulinotropic response to glucose and reduced glucose tolerance // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 105. N. 9. P. 1307–1315.
103. Rosenfeld R.G., Ceda G., Wilson D.M. et al. Characterization of high affinity receptors for insulin-like growth factors I and II on rat anterior pituitary cells // Endocrinology. 1984. Vol. 114. N. 5. P. 1571–1575.
104. Ceda G.P., Davis R.G., Rosenfeld R.G., Hoffman A.R. The growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH)-GH-somatomedin axis: evidence for rapid inhibition of GHRH-elicited GH release by insulin-like growth factors I and II // Endocrinology. 1987. Vol. 120. N. 4. P. 1658–1662.
105. Romero C.J., Pine-Twaddell E., Sima D.I. et al. Insulin-like growth factor 1 mediates negative feedback to somatotroph GH expression via POU1F1/CREB binding protein interactions // Mol. Cell. Biol. 2012. Vol. 32. N. 21. P. 4258–4269.
106. Vaccarello M.A., Diamond F.B. Jr., Guevara-Aguirre J. et al. Hormonal and metabolic effects and pharmacokinetics of recombinant insulin-like growth factor-I in growth hormone receptor deficiency/Laron syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. N. 1. P. 273–280.
107. Veldhuis J.D., Liem A.Y., South S. et al. Differential impact of age, sex steroid hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 11. P. 3209–3222.
108. Hartman M.L., Veldhuis J.D., Thorner M.O. Normal control of growth hormone secretion // Horm. Res. 1993. Vol. 40. N. 1–3. P. 37–47.
109. Veldhuis J.D., Roemmich J.N., Rogol A.D. Gender and sexual maturation-dependent contrasts in the neuroregulation of growth hormone secretion in prepubertal and late adolescent males and females — a general clinical research center-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 7. P. 2385–2394.
110. Gill M.S., Thalange N.K., Foster P.J. et al. Regular fluctuations in growth hormone (GH) release determine normal human growth // Growth Horm. IGF Res. 1999. Vol. 9. N. 2. P. 114–122.
111. Tillmann V., Gill M.S., Thalange N.K. et al. Short-term changes in growth and urinary growth hormone, insulin-like growth factor-I and markers of bone turnover excretion in healthy prepubertal children // Growth Horm. IGF Res. 2000. Vol. 10. N. 1. P. 28–36.
112. Grumbach M.M., Gluckman P.D. The human fetal hypothalamic and pituitary gland: the maturation of neuroendocrine mechanisms controlling secretion of fetal pituitary growth hormone, prolactin, gonadotropin, adrenocorticotropin-related peptides and thyrotropin / Tulchinsky D., Little A.B. (eds). Maternal and Fetal Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

113. Puy L.A., Asa S.L. The ontogeny of pit-1 expression in the human fetal pituitary gland // Neuroendocrinology. 1996. Vol. 63. N. 4. P. 349–355.
114. Arosio M., Cortelazzi D., Persani L. et al. Circulating levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in normal, growth retarded and anencephalic human fetuses // J. Endocrinol. Invest. 1995. Vol. 18. N. 5. P. 346–353.
115. Martha P.M. Jr, Gorman K.M., Blizzard R.M. et al. Endogenous growth hormone secretion and clearance rates in normal boys, as determined by deconvolution analysis: relationship to age, pubertal status, and body mass // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74. N. 2. P. 336–344.
116. Pincus S.M., Veldhuis J.D., Rogol A.D. Longitudinal changes in growth hormone secretory process irregularity assessed transpubertally in healthy boys // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 279. N. 2. P. E417–E424.
117. Baumann G., Shaw M.A., Amburn K. Circulating growth hormone binding proteins // J. Endocrinol. Invest. 1994. Vol. 17. N. 1. P. 67–81.
118. Moran A., Jacobs D.R. Jr., Steinberger J. et al. Association between the insulin resistance of puberty and the insulin-like growth factor-I/growth hormone axis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 10. P. 4817–4820.
119. Rudman D., Kutner M.H., Rogers C.M. et al. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity // J. Clin. Invest. 1981. Vol. 67. N. 5. P. 1361–1369.
120. Van Cauter E., Caufriez A., Kerkhofs M. et al. Sleep, awakenings, and insulin-like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74. N. 6. P. 1451–1459.
121. Veldhuis J.D., Iranmanesh A., Ho K.K. et al. Dual defects in pulsatile growth hormone secretion and clearance subserve the hyposomatotropism of obesity in man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 72. N. 1. P. 51–59.
122. Schalch D.S. The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man // J. Lab. Clin. Med. 1967. Vol. 69. N. 2. P. 256–269.
123. Jaffe C.A., Turgeon D.K., Friberg R.D. et al. Nocturnal augmentation of growth hormone (GH) secretion is preserved during repetitive bolus administration of GH-releasing hormone: potential involvement of endogenous somatostatin — a clinical research center study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 11. P. 3321–3326.
124. Veldhuis J.D., Metzger D.L., Martha P.M. Jr. et al. Estrogen and testosterone, but not a nonaromatizable androgen, direct network integration of the hypothalamo-somatotrope (growth hormone)-insulin-like growth factor I axis in the human: evidence from pubertal pathophysiology and sex-steroid hormone replacement // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 10. P. 3414–3420.
125. Rosenfeld R.G., Rosenbloom A.L., Guevara-Aguirre J. Growth hormone (GH) insensitivity due to primary GH receptor deficiency // Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. N. 3. P. 369–390.
126. Tollet-Egnell P., Flores-Morales A., Stahlberg N. et al. Gene expression profile of the aging process in rat liver: normalizing effects of growth hormone replacement // Mol. Endocrinol. 2001. Vol. 15. N. 2. P. 308–318.
127. Salmon W.D. Jr., Daughaday W.H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro // J. Lab. Clin. Med. 1990. Vol. 116. N. 3. P. 408–419.
128. Gerich J.E., Lorenzi M., Bier D.M. et al. Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin // J. Clin. Invest. 1976. Vol. 57. N. 4. P. 875–884.
129. Hjalmarson A., Isaksson O., Ahren K. Effects of growth hormone and insulin on amino acid transport in perfused rat heart // Am. J. Physiol. 1969. Vol. 217. N. 6. P. 1795–1802.
130. Ling L., Zhu T., Lobie P.E. Src-CrkII-C3G-dependent activation of Rap1 switches growth hormone-stimulated p44/42 MAP kinase and JNK/ SAPK activities // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. N. 29. P. 27 301–27 311.
131. Griffin E.E., Miller L.L. Effects of hypophysectomy of liver donor on net synthesis of specific plasma proteins by the isolated perfused rat liver. Modulation of synthesis of albumin, fibrinogen, alpha 1-acid glycoprotein, alpha 2-(acute phase)-globulin, and haptoglobin by insulin, cortisol, triiodothyronine, and growth hormone // J. Biol. Chem. 1974. Vol. 249. N. 16. P. 5062–5069.

https://t.me/medicina_free

132. Daughaday W.H., Hall K., Raben M.S. et al. Somatomedin: proposed designation for sulphation factor // Nature. 1972. Vol. 235. P. 107.

133. Barton D.E., Foellmer B.E., Wood W.I., Francke U. Chromosome mapping of the growth hormone receptor gene in man and mouse // Cytogenet. Cell. Genet. 1989. Vol. 50. N. 2–3. P. 137–141.

134. Kelly P.A., Djiane J., Postel-Vinay M.C., Edery M. The prolactin/growth hormone receptor family // Endocr. Rev. 1991. Vol. 12. N. 3. P. 235–251.

135. Pantel J., Machinis K., Sobrier M.L. et al. Species-specific alternative splice mimicry at the growth hormone receptor locus revealed by the lineage of retroelements during primate evolution // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. N. 25. P. 18 664–18 669.

136. Waters M.J., Hoang H.N., Fairlie D.P. et al. New insights into growth hormone action // J // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 36. N. 1. P. 1–7.

137. Brown R.J., Adams J.J., Pelekanos R.A. et al. Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer // Nat. Struct. Mol. Biol. 2005. Vol. 12. N. 9. P. 814–821.

138. Udy G.B., Towers R.P., Snell R.G. et al. Requirement of STAT5b for sexual dimorphism of body growth rates and liver gene expression // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. N. 14. P. 7239–7244.

139. Woelfle J., Chia D.J., Rotwein P. Mechanisms of growth hormone (GH) action. identification of conserved Stat5 binding sites that mediate GH-induced insulin-like growth factor-I gene activation // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. N. 51. P. 51 261–51 266.

140. Schindler C., Darnell J.E.Jr. Transcriptional responses to polypeptide ligands: the JAK-STAT pathway // Annu. Rev. Biochem. 1995. Vol. 64. P. 621–651.

141. Lewis M.D., Horan M., Millar D.S. et al. A novel dysfunctional growth hormone variant (Ile179Met) exhibits a decreased ability to activate the extracellular signal-regulated kinase pathway // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 3. P. 1068–1075.

142. Jin H., Lanning N.J., Carter-Su C. JAK2, but not src family kinases, is required for STAT, ERK, and akt signaling in response to growth hormone in preadipocytes and hepatoma cells // Mol. Endocrinol. 2008. Vol. 22. N. 8. P. 1825–1841.

143. Hansen J.A., Lindberg K., Hilton D.J. et al. Mechanism of inhibition of growth hormone receptor signaling by suppressor of cytokine signaling proteins // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. N. 11. P. 1832–1843.

144. Metcalf D., Greenhalgh C.J., Viney E. et al. Gigantism in mice lacking suppressor of cytokine signalling-2 // Nature. 2000. Vol. 405. N. 6790. P. 1069–1073.

145. Greenhalgh C.J., Bertolino P., Asa S.L. et al. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b) // Mol. Endocrinol. 2002. Vol. 16. N. 6. P. 1394–1406.

146. Trivedi B., Daughaday W.H. Release of growth hormone binding protein from IM-9 lymphocytes by endopeptidase is dependent on sulfhydryl group inactivation // Endocrinology. 1988. Vol. 123. N. 5. P. 2201–2206.

147. Martha P.M.Jr., Rogol A.D., Blizzard R.M. et al. Growth hormone-binding protein activity is inversely related to 24-hour growth hormone release in normal boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. N. 1. P. 175–181.

148. Massa G., de Zegher F., Vanderschueren-Lodeweyckx M. Serum growth hormone-binding proteins in the human fetus and infant // Pediatr. Res. 1992. Vol. 32. N. 1. P. 69–72.

149. Gronborg M., Wulff B.S., Rasmussen J.S. et al. Structure-function relationship of the insulin-like growth factor-I receptor tyrosine kinase // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. N. 31. P. 23 435–23 440.

150. Rowland J.E., Lichanska A.M., Kerr L.M. et al. In vivo analysis of growth hormone receptor signaling domains and their associated transcripts // Mol. Cell. Biol. 2005. Vol. 25. N. 1. P. 66–77.

151. Flores-Morales A., Stahlberg N., Tollet-Egnell P. et al. Microarray analysis of the in vivo effects of hypophysectomy and growth hormone treatment on gene expression in the rat // Endocrinology. 2001. Vol. 142. N. 7. P. 3163–3176.

152. Zhou Y., Xu B.C., Maheshwari H.G. et al. A mammalian model for Laron syndrome produced by targeted disruption of the mouse growth hormone receptor/binding protein gene (the Laron mouse) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. N. 24. P. 13215–13220.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

153. Fan Y., Menon R.K., Cohen P. et al. Liver-specific deletion of the growth hormone receptor reveals essential role of growth hormone signaling in hepatic lipid metabolism // J. Biol. Chem. 2009. Vol. 284. N. 30. P. 19 937–19 944.

154. Neubauer H., Cumano A., Muller M. et al. Jak2 deficiency defines an essential developmental checkpoint in definitive hematopoiesis // Cell. 1998. Vol. 93. N. 3. P. 397–409.

155. Levy D.E. Physiological significance of STAT proteins: investigations through gene disruption in vivo // Cell. Mol. Life Sci. 1999. Vol. 55. N. 12. P. 1559–1567.

156. Lupu F., Terwilliger J.D., Lee K. et al. Roles of growth hormone and insulin-like growth factor 1 in mouse postnatal growth // Dev. Biol. 2001. Vol. 229. N. 1. P. 141–162.

157. Yakar S., Liu J.L., Stannard B. et al. Normal growth and development in the absence of hepatic insulin-like growth factor I // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. N. 13. P. 7324–7329.

158. Hall K., Takano K., Fryklund L. Sievertsson H. Somatomedins // Adv. Metab. Disord. 1975. Vol. 8. P. 19–46.

159. Rinderknecht E., Humbel R.E. The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin // J. Biol. Chem. 1978. Vol. 253. N. 8. P. 2769–2776.

160. Rinderknecht E., Humbel R.E. Primary structure of human insulin-like growth factor II // FEBS Lett. 1978. Vol. 89. N. 2. P. 283–286.

161. Adamo M.L., Neuenschwander S., LeRoith D., Roberts C.T.Jr. Structure, expression, and regulation of the IGF-I gene // Adv. Exp. Med. Biol. 1993. Vol. 343. P. 1–11.

162. Yoon J.B., Berry S.A., Seelig S., Towle H.C. An inducible nuclear factor binds to a growth hormone-regulated gene // J. Biol. Chem. 1990. Vol. 265. N. 32. P. 19 947–19 954.

163. Lowe W.L.Jr, Roberts C.T.Jr, Lasky S.R., LeRoith D. Differential expression of alternative 5' untranslated regions in mRNAs encoding rat insulin-like growth factor I // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. N. 24. P. 8946–8950.

164. Bonioli E., Taro M., Rosa C.L. et al. Heterozygous mutations of growth hormone receptor gene in children with idiopathic short stature // Growth Horm. IGF Res. 2005. Vol. 15. N. 6. P. 405–410.

165. Duguay S.J., Lai-Zhang J., Steiner D.F. Mutational analysis of the insulin-like growth factor I prohormone processing site // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. N. 29. P. 17 566–17 574.

166. Conover C.A., Baker B.K., Bale L.K. et al. Human hepatoma cells synthesize and secrete insulin-like growth factor-1a prohormone under growth hormone control // Regul. Pept. 1993. Vol. 48. N. 1–2. P. 1–8.

167. Bennett A., Wilson D.M., Liu F. et al. Levels of insulin-like growth factors I and II in human cord blood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 57. N. 3. P. 609–612.

168. Lassarre C., Hardouin S., Daffos F. et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation // Pediatr. Res. 1991. Vol. 29. N. 3. P. 219–225.

169. Hall K., Hansson U., Lundin G. et al. Serum levels of somatomedins and somatomedin-binding protein in pregnant women with type I or gestational diabetes and their infants // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. N. 6. P. 1300–1306.

170. Luna A.M., Wilson D.M., Wibbelsman C.J. et al. Somatomedins in adolescence: a cross-sectional study of the effect of puberty on plasma insulin-like growth factor I and II levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 57. N. 2. P. 268–271.

171. Cara J.F., Rosenfield R.L., Furlanetto R.W. A longitudinal study of the relationship of plasma somatomedin-C concentration to the pubertal growth spurt // Am. J. Dis. Child. 1987. Vol. 141. N. 5. P. 562–564.

172. Bidlingmaier M., Friedrich N., Emeny R.T. et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-I) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-I immunoassay conforming to recent international recommendations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 5. P. 1712–1721.

173. Cuttler L., Van Vliet G., Conte F.A. et al. Somatomedin-C levels in children and adolescents with gonadal dysgenesis: differences from age-matched normal females and effect of chronic estrogen replacement therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 60. N. 6. P. 1087–1092.

174. Rudman D., Feller A.G., Nagraj H.S. et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. N. 1. P. 1–6.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

175. Rappolee D.A., Sturm K.S., Behrendtsen O. et al. Insulin-like growth factor II acts through an endogenous growth pathway regulated by imprinting in early mouse embryos // Genes Dev. 1992. Vol. 6. N. 6. P. 939–952.

176. Thorvaldsen J.L., Duran K.L., Bartolomei M.S. Deletion of the H19 differentially methylated domain results in loss of imprinted expression of H19 and IGF2 // Genes Dev. 1998. Vol. 12. N. 23. P. 3693–3702.

177. Bell A.C., Felsenfeld G. Methylation of a CTCF-dependent boundary controls imprinted expression of the IGF2 gene // Nature. 2000. Vol. 405. N. 6785. P. 482–485.

178. Ohlsson R., Renkawitz R., Lobanenkov V. CTCF is a uniquely versatile transcription regulator linked to epigenetics and disease // Trends Genet. 2001. Vol. 17. N. 9. P. 520–527.

179. Reeve A.E., Eccles M.R., Wilkins R.J. et al. Expression of insulin-like growth factor-II transcripts in Wilms' tumour // Nature. 1985. Vol. 317. N. 6034. P. 258–260.

180. Rainier S., Johnson L.A., Dobry C.J. et al. Relaxation of imprinted genes in human cancer // Nature. 1993. Vol. 362. N. 6422. P. 747–749.

181. Daughaday W.H., Emanuele M.A., Brooks M.H. et al. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. N. 22. P. 1434–1440.

182. Sparago A., Cerrato F., Vernucci M. et al. Microdeletions in the human H19 DMR result in loss of IGF2 imprinting and Beckwith–Wiedemann syndrome // Nat. Genet. 2004. Vol. 36. N. 9. P. 958–960.

183. Jansen M., van Schaik F.M., van Tol H. et al. Nucleotide sequences of cDNAs encoding precursors of human insulin-like growth factor II (IGF-II) and an IGF-II variant // FEBS Lett. 1985. Vol. 179. N. 2. P. 243–246.

184. Gowan L.K., Hampton B., Hill D.J. et al. Purification and characterization of a unique high molecular weight form of insulin-like growth factor II // Endocrinology. 1987. Vol. 121. N. 2. P. 449–458.

185. Zapf J. Insulinlike growth factor binding proteins and tumor hypoglycemia // Trends Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 6. N. 2. P. 37–42.

186. Donovan S.M., Oh Y., Pham H., Rosenfeld R.G. Ontogeny of serum insulin-like growth factor binding proteins in the rat // Endocrinology. 1989. Vol. 125. N. 5. P. 2621–2627.

187. Oh Y., Muller H.L., Neely E.K. et al. New concepts in insulin-like growth factor receptor physiology // Growth Regul. 1993. Vol. 3. N. 2. P. 113–123.

188. LeRoith D., Werner H., Beitner-Johnson D., Roberts C.T.Jr. Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor // Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. N. 2. P. 143–163.

189. Abbott A.M., Bueno R., Pedrini M.T. et al. Insulin-like growth factor I receptor gene structure // J. Biol. Chem. 1992. Vol. 267. N. 15. P. 10 759–10 763.

190. Werner H., Woloschak M., Adamo M. et al. Developmental regulation of the rat insulin-like growth factor I receptor gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. N. 19. P. 7451–7455.

191. Treadway J.L., Morrison B.D., Soos M.A. et al. Transdominant inhibition of tyrosine kinase activity in mutant insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. N. 1. P. 214–218.

192. Werner H., Le Roith D. The insulin-like growth factor-I receptor signaling pathways are important for tumorigenesis and inhibition of apoptosis // Crit. Rev. Oncog. 1997. Vol. 8. N. 1. P. 71–92.

193. Kadowaki T., Tamemoto H., Tobe K. et al. Insulin resistance and growth retardation in mice lacking insulin receptor substrate-1 and identification of insulin receptor substrate-2 // Diabet. Med. 1996. Vol. 13. N. 9. Suppl. 6. P. S103–S108.

194. Marte B.M., Downward J. PKB/Akt: connecting phosphoinositide 3-kinase to cell survival and beyond // Trends Biochem. Sci. 1997. Vol. 22. N. 9. P. 355–358.

195. Chao M.V. Growth factor signaling: where is the specificity? // Cell. 1992. Vol. 68. N. 6. P. 995–997.

196. Belfiore A., Frasca F., Pandini G. et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. N. 6. P. 586–623.

197. MacDonald R.G., Pfeffer S.R., Coussens L. et al. A single receptor binds both insulin-like growth factor II and mannose-6-phosphate. Science. 1988. Vol. 239. N. 4844. P. 1134–1137.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

198. Braulke T. Type-2 IGF receptor: a multi-ligand binding protein // Horm. Metab. Res. 1999. Vol. 31. N. 2–3. P. 242–246.

199. Kalscheuer V.M., Mariman E.C., Schepens M.T. et al. The insulin-like growth factor type-2 receptor gene is imprinted in the mouse but not in humans // Nat. Genet. 1993. Vol. 5. N. 1. P. 74–78.

200. Ludwig T., Tenscher K., Remmler J. et al. Cloning and sequencing of cDNAs encoding the full-length mouse mannose 6-phosphate/ insulin-like growth factor II receptor // Gene. 1994. Vol. 142. N. 2. P. 311–312.

201. Olson L.J., Hancock M.K., Dix D. et al. Mutational analysis of the binding site residues of the bovine cation-dependent mannose 6-phosphate receptor // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. N. 52. P. 36 905–36 911.

202. Causin C., Waheed A., Braulke T. et al. Mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II-binding proteins in human serum and urine. Their relation to the mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor // Biochem. J. 1988. Vol. 252. N. 3. P. 795–799.

203. Scott C.D., Weiss J. Soluble insulin-like growth factor II/mannose 6-phosphate receptor inhibits DNA synthesis in insulin-like growth factor II sensitive cells // J. Cell. Physiol. 2000. Vol. 182. N. 1. P. 62–68.

204. Scott C.D., Ballesteros M., Madrid J., Baxter R.C. Soluble insulin-like growth factor-II/mannose 6-P receptor inhibits deoxyribonucleic acid synthesis in cultured rat hepatocytes // Endocrinology. 1996. Vol. 137. N. 3. P. 873–878.

205. Dennis P.A., Rifkin D.B. Cellular activation of latent transforming growth factor beta requires binding to the cation-independent mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor type II receptor // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1991. Vol. 88. N. 2. P. 580–584.

206. Blanchard F., Duplomb L., Raher S. et al. Mannose 6-phosphate/ insulin-like growth factor II receptor mediates internalization and degradation of leukemia inhibitory factor but not signal transduction // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. N. 35. P. 24 685–24 693.

207. Rosenfeld R.G., Conover C.A., Hodges D. et al. Heterogeneity of insulin-like growth factor-I affinity for the insulin-like growth factor-II receptor: comparison of natural, synthetic and recombinant DNA-derived insulin-like growth factor-I // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1987. Vol. 143. N. 1. P. 199–205.

208. El-Shewy H.M., Luttrell L.M. Insulin-like growth factor-2/mannose-6 phosphate receptors // Vitam. Horm. 2009. Vol. 80. P. 667–697.

209. Lau M.M., Stewart C.E., Liu Z. et al. Loss of the imprinted IGF2/cation-independent mannose 6-phosphate receptor results in fetal overgrowth and perinatal lethality // Genes Dev. 1994. Vol. 8. N. 24. P. 2953–2963.

210. Beukers M.W., Oh Y., Zhang H. et al. Leu[27] insulin-like growth factor II is highly selective for the type-II IGF receptor in binding, cross-linking and thymidine incorporation experiments // Endocrinology. 1991. Vol. 128. N. 2. P. 1201–1203.

211. Mottola C., Czech M.P. The type II insulin-like growth factor receptor does not mediate increased DNA synthesis in H-35 hepatoma cells // J. Biol. Chem. 1984. Vol. 259. N. 20. P. 12 705–12 713.

212. Kiess W., Haskell J.F., Lee L. et al. An antibody that blocks insulin-like growth factor (IGF) binding to the type II IGF receptor is neither an agonist nor an inhibitor of IGF-stimulated biologic responses in L6 myoblasts // J. Biol. Chem. 1987. Vol. 262. N. 26. P. 12 745–12 751.

213. Adashi E.Y., Resnick C.E., Rosenfeld R.G. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) hormonal action in cultured rat granulosa cells: mediation via type I but not type II IGF receptors // Endocrinology. 1989. Vol. 126. P. 216–222.

214. Efstratiadis A. Genetics of mouse growth // Int. J // Dev. Biol. 1998. Vol. 42. N. 7. P. 955–976.

215. Baker J., Liu J.P., Robertson E.J., Efstratiadis A. Role of insulin-like growth factors in embryonic and postnatal growth // Cell. 1993. Vol. 75. N. 1. P. 73–82.

216. Woods K.A., Camacho-Hubner C., Savage M.O., Clark A.J. Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335. N. 18. P. 1363–1367.

https://t.me/medicina_free

217. Walenkamp M.J., Karperien M., Pereira A.M. et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 5. P. 2855–2864.

218. Sjogren K., Liu J.L., Blad K. et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. N. 12. P. 7088–7092.

219. Le Roith D., Bondy C., Yakar S. et al. The somatomedin hypothesis: 2001 // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. N. 1. P. 53–74.

220. Ueki I., Ooi G.T., Tremblay M.L. et al. Inactivation of the acid labile subunit gene in mice results in mild retardation of postnatal growth despite profound disruptions in the circulating insulin-like growth factor system // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. N. 12. P. 6868–68 673.

221. Yakar S., Rosen C.J., Beamer W.G. et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density // J. Clin. Invest. 2002. Vol. 110. N. 6. P. 771–781.

222. Liu J.P., Baker J., Perkins A.S. et al. Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (IGF-1) and type 1 IGF receptor (IGF1r) // Cell. 1993. Vol. 75. N. 1. P. 59–72.

223. Abuzzahab M.J., Schneider A., Goddard A. et al. IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. N. 23. P. 2211–2222.

224. Filson A.J., Louvi A., Efstratiadis A., Robertson E.J. Rescue of the T-associated maternal effect in mice carrying null mutations in igf-2 and Igf2r, two reciprocally imprinted genes // Development. 1993. Vol. 118. N. 3. P. 731–736.

225. Constancia M., Hemberger M., Hughes J. et al. Placental-specific IGF-II is a major modulator of placental and fetal growth // Nature. 2002. Vol. 417. N. 6892. P. 945–948.

226. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. Endocr. Rev. 1995. Vol. 16. P. 3–34.

227. Bach L.A., Headey S.J., Norton R.S. IGF-binding proteins — the pieces are falling into place // Trends Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 16. N. 5. P. 228–234.

228. Buckway C.K., Wilson E.M., Ahlsen M. et al. Mutation of three critical amino acids of the N-terminal domain of IGF-binding protein-3 essential for high affinity IGF binding // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 10. P. 4943–4950.

229. Jones J.I., Gockerman A., Busby W.H. Jr. et al. Insulin-like growth factor binding protein 1 stimulates cell migration and binds to the alpha 5 beta 1 integrin by means of its arg-gly-asp sequence // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1993. Vol. 90. N. 22. P. 10 553–10 557.

230. Oh Y., Muller H.L., Lamson G., Rosenfeld R.G. Insulin-like growth factor (IGF)-independent action of IGF-binding protein-3 in Hs578T human breast cancer cells. Cell surface binding and growth inhibition // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. N. 20. P. 14 964–14 971.

231. Firth S.M., Baxter R.C. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins // Endocr. Rev. 2002;23. N. 6. P. 824–854.

232. Sitar T., Popowicz G.M., Siwanowicz I. et al. Structural basis for the inhibition of insulin-like growth factors by insulin-like growth factor-binding proteins // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. N. 35. P. 13 028–13 033.

233. Kuang Z., Yao S., McNeil K.A. et al. Cooperativity of the N- and C-terminal domains of insulin-like growth factor (IGF) binding protein 2 in IGF binding // Biochemistry. 2007. Vol. 46. N. 48. P. 13 720–13 732.

234. Hwa V., Oh Y., Rosenfeld R.G. The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily // Endocr. Rev. 1999. Vol. 20. N. 6. P. 761–787.

235. Giudice L.C., de Zegher F., Gargosky S.E. et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 5. P. 1548–1555.

236. Lee D.Y., Park S.K., Yorgin P.D. et al. Alteration in insulin-like growth factor-binding proteins (IGFBPs) and IGFBP-3 protease activity in serum and urine from acute and chronic renal failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. N. 5. P. 1376–1382.

237. Conover C.A., De Leon D.D. Acid-activated insulin-like growth factor-binding protein-3 proteolysis in normal and transformed cells. Role of cathepsin D // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. N. 10. P. 7076–7080.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

238. Fowlkes J.L., Enghild J.J., Suzuki K., Nagase H. Matrix metalloproteinases degrade insulin-like growth factor-binding protein-3 in dermal fibroblast cultures // J. Biol. Chem. 1994. Vol. 269. N. 41. P. 25 742–25 746.

239. Zadeh S.M., Binoux M. The 16-kDa proteolytic fragment of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 inhibits the mitogenic action of fibroblast growth factor on mouse fibroblasts with a targeted disruption of the type 1 IGF receptor gene // Endocrinology. 1997. Vol. 138. N. 7. P. 3069–3072.

240. Andress D.L., Loop S.M., Zapf J., Kiefer M.C. Carboxy-truncated insulin-like growth factor binding protein-5 stimulates mitogenesis in osteoblast-like cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993. Vol. 195. N. 1. P. 25–30.

241. Oh Y., Muller H.L., Lee D.Y. et al. Characterization of the affinities of insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins 1–4 for IGF-I, IGF-II, IGF-I/insulin hybrid, and IGF-I analogs // Endocrinology. 1993. Vol. 132. N. 3. P. 1337–1344.

242. Leong S.R., Baxter R.C., Camerato T. et al. Structure and functional expression of the acid-labile subunit of the insulin-like growth factor-binding protein complex // Mol. Endocrinol. 1992. Vol. 6. N. 6. P. 870–876.

243. Guler H.P., Zapf J., Schmid C., Froesch E.R. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimations of half-lives and production rates // Acta. Endocrinol. (Copenh.). 1989. Vol. 121. N. 6. P. 753–758.

244. Bar R.S., Boes M., Clemmons D.R. et al. Insulin differentially alters transcapillary movement of intravascular IGFBP-1, IGFBP-2 and endothelial cell IGF-binding proteins in the rat heart // Endocrinology. 1990. Vol. 127. N. 1. P. 497–499.

245. Gargosky S.E., Tapanainen P., Rosenfeld R.G. Administration of growth hormone (GH), but not insulin-like growth factor-I (IGF-I), by continuous infusion can induce the formation of the 150-kilodalton IGF-binding protein-3 complex in GH-deficient rats // Endocrinology. 1994. Vol. 134. N. 5. P. 2267–2276.

246. Walker J.L., Baxter R.C., Young S. et al. Effects of recombinant insulin-like growth factor I on IGF binding proteins and the acid-labile subunit in growth hormone insensitivity syndrome // Growth Regul. 1993. Vol. 3. N. 1. P. 109–112.

247. Rajaram S., Baylink D.J., Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions // Endocr. Rev. 1997. Vol. 18. N. 6. P. 801–831.

248. Mohan S., Baylink D.J. IGF-binding proteins are multifunctional and act via IGF-dependent and -independent mechanisms // J. Endocrinol. 2002. Vol. 175. N. 1. P. 19–31.

249. Miyakoshi N., Richman C., Qin X. et al. Effects of recombinant insulin-like growth factor-binding protein-4 on bone formation parameters in mice // Endocrinology. 1999. Vol. 140. N. 12. P. 5719–5728.

250. Cohen P., Lamson G., Okajima T., Rosenfeld R.G. Transfection of the human IGFBP-3 gene into Balb/c fibroblasts: a model for the cellular functions of IGFBPs // Growth Regul. 1993. Vol. 3. N. 1. P. 23–26.

251. Clemmons D.R., Busby W., Clarke J.B. et al. Modifications of insulin-like growth factor binding proteins and their role in controlling IGF actions // Endocr. J. 1998. Vol. 45 (Suppl.). P. S1–S8.

252. Nicolas V., Mohan S., Honda Y. et al. An age-related decrease in the concentration of insulin-like growth factor binding protein-5 in human cortical bone // Calcif. Tissue Int. 1995. Vol. 57. N. 3. P. 206–212.

253. Oh Y., Muller H.L., Pham H., Rosenfeld R.G. Demonstration of receptors for insulin-like growth factor binding protein-3 on Hs578T human breast cancer cells // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. N. 35. P. 26 045–26 048.

254. Bicsak T.A., Shimonaka M., Malkowski M., Ling N. Insulin-like growth factor-binding protein (IGF-BP) inhibition of granulosa cell function: effect on cyclic adenosine 3',5'-monophosphate, deoxyribonucleic acid synthesis, and comparison with the effect of an IGF-I antibody // Endocrinology. 1990. Vol. 126. N. 4. P. 2184–2189.

255. Radulescu R.T. Nuclear localization signal in insulin-like growth factor-binding protein type 3 // Trends Biochem. Sci. 1994. Vol. 19. N. 7. P. 278.

https://t.me/medicina_free

256. Amaar Y.G., Thompson G.R., Linkhart T.A. et al. Insulin-like growth factor-binding protein 5 (IGFBP-5) interacts with a four and a half LIM protein 2 (FHL2) // J. Biol. Chem. 2002. Vol. 277. N. 14. P. 12 053–12 060.

257. Lalou C., Lassarre C., Binoux M. A proteolytic fragment of insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 that fails to bind IGFs inhibits the mitogenic effects of IGF-I and insulin // Endocrinology. 1996. Vol. 137. N. 8. P. 3206–3212.

258. Brinkman A., Groffen C.A., Kortleve D.J., Drop S.L. Organization of the gene encoding the insulin-like growth factor binding protein IBP-1 // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1988. Vol. 157. N. 3. P. 898–907.

259. Unterman T.G., Simmons R.A., Glick R.P., Ogata E.S. Circulating levels of insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF-binding proteins in the small for gestational age fetal rat // Endocrinology. 1993. Vol. 132. N. 1. P. 327–336.

260. Wheatcroft S.B., Kearney M.T. IGF-dependent and IGF-independent actions of IGF-binding protein-1 and -2: implications for metabolic homeostasis // Trends Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 20. N. 4. P. 153–162.

261. Wood T.L., Rogler L., Streck R.D. et al. Targeted disruption of IGFBP-2 gene // Growth Regul. 1993. Vol. 3. N. 1. P. 5–8.

262. Lamson G., Pham H., Oh Y. et al. Expression of the BRL-3A insulin-like growth factor binding protein (rBP-30) in the rat central nervous system // Endocrinology. 1989. Vol. 125. N. 2. P. 1100–1102.

263. Chin E., Zhou J., Dai J. et al. Cellular localization and regulation of gene expression for components of the insulin-like growth factor ternary binding protein complex // Endocrinology. 1994. Vol. 134. N. 6. P. 2498–2504.

264. Yamanaka Y., Fowlkes J.L., Wilson E.M. et al. Characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) binding to human breast cancer cells: kinetics of IGFBP-3 binding and identification of receptor binding domain on the IGFBP-3 molecule // Endocrinology. 1999. Vol. 140. N. 3. P. 1319–1328.

265. Janosi J.B., Ramsland P.A., Mott M.R. et al. The acid-labile subunit of the serum insulin-like growth factor-binding protein complexes. Structural determination by molecular modeling and electron microscopy // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. N. 33. P. 23 328–23 332.

266. Zapf J., Hauri C., Waldvogel M. et al. Recombinant human insulin-like growth factor I induces its own specific carrier protein in hypophysectomized and diabetic rats // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. N. 10. P. 3813–3817.

267. Booth B.A., Boes M., Andress D.L. et al. IGFBP-3 and IGFBP-5 association with endothelial cells: role of C-terminal heparin binding domain // Growth Regul. 1995. Vol. 5. N. 1. P. 1–17.

268. Schedlich L.J., Le Page S.L., Firth S.M. et al. Nuclear import of insulin-like growth factor-binding protein-3 and -5 is mediated by the importin beta subunit // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. N. 31. P. 23 462–23 470.

269. Liu B., Lee K.W., Li H. et al. Combination therapy of insulin-like growth factor binding protein-3 and retinoid X receptor ligands synergize on prostate cancer cell apoptosis in vitro and in vivo // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. N. 13. P. 4851–4856.

270. Jogie-Brahim S., Feldman D., Oh Y. Unraveling insulin-like growth factor binding protein-3 actions in human disease // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. N. 5. P. 417–437.

271. Buckbinder L., Talbott R., Velasco-Miguel S. et al. Induction of the growth inhibitor IGF-binding protein 3 by p53 // Nature. 1995. Vol. 377. N. 6550. P. 646–649.

272. Grimberg A., Coleman C.M., Burns T.F. et al. p53-dependent and p53- independent induction of insulin-like growth factor binding protein-3 by deoxyribonucleic acid damage and hypoxia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 6. P. 3568–3574.

273. Herman J.P., Jullien N., Guillen S. et al. Research resource: a genome-wide study identifies potential new target genes for POU1F1 // Mol. Endocrinol. 2012. Vol. 26. N. 8. P. 1455–1463.

274. Conover C.A., Kiefer M.C., Zapf J. Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts. Insulin-like growth factor dependence and biological studies // J. Clin. Invest. 1993. Vol. 91. N. 3. P. 1129–1137.

275. Durham S.K., Kiefer M.C., Riggs B.L., Conover C.A. Regulation of insulin-like growth factor binding protein 4 by a specific insulin-like growth factor binding protein 4 proteinase in normal human

https://t.me/medicina_free

osteoblast-like cells: implications in bone cell physiology // J. Bone Miner. Res. 1994. Vol. 9. N. 1. P. 111–117.

276. Neely E.K., Rosenfeld R.G. Insulin-like growth factors (IGFs) reduce IGF-binding protein-4 (IGFBP-4) concentration and stimulate IGFBP-3 independently of IGF receptors in human fibroblasts and epidermal cells // Endocrinology. 1992. Vol. 130. N. 2. P. 985–993.

277. Rivera G.M., Fortune J.E. Selection of the dominant follicle and insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins: evidence that pregnancy-associated plasma protein A contributes to proteolysis of IGF-binding protein 5 in bovine follicular fluid // Endocrinology. 2003. Vol. 144. N. 2. P. 437–446

278. Hourvitz A., Kuwahara A., Hennebold J.D. et al. The regulated expression of the pregnancy-associated plasma protein-A in the rodent ovary: a proposed role in the development of dominant follicles and of corpora lutea // Endocrinology. 2002. Vol. 143. N. 5. P. 1833–1844.

279. Jones J.I., Gockerman A., Busby W.H.Jr. et al. Extracellular matrix contains insulin-like growth factor binding protein-5: potentiation of the effects of IGF-I // J. Cell. Biol. 1993. Vol. 121. N. 3. P. 679–687.

280. Clemmons D.R., Nam T.J., Busby W.H. et al. Modification of IGF action by insulin-like growth factor binding protein-5 / Baxter R.C., Gluckman P.D., Rosenfeld R.G. (eds). The Insulin-like Growth Factors and Their Regulatory Proteins. Amsterdam: Elsevier, 1994.

281. Conover C.A., Kiefer M.C. Regulation and biological effect of endogenous insulin-like growth factor binding protein-5 in human osteoblastic cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. N. 5. P. 1153–1159.

282. Andress D.L., Birnbaum R.S. Human osteoblast-derived insulin-like growth factor (IGF) binding protein-5 stimulates osteoblast mitogenesis and potentiates IGF action // J. Biol. Chem. 1992. Vol. 267. N. 31. P. 22 467–22 472.

283. Bach L.A., Thotakura N.R., Rechler M.M. Human insulin-like growth factor binding protein-6 is O-glycosylated // Growth Regul. 1993. Vol. 3. N. 1. P. 59–62.

284. Roghani M., Lassarre C., Zapf J. et al. Two insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins are responsible for the selective affinity for IGF-II of cerebrospinal fluid binding proteins // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. N. 3. P. 658–666.

285. Rohan R.M., Ricciarelli E., Kiefer M.C. et al. Rat ovarian insulin-like growth factor-binding protein-6: a hormonally regulated theca-interstitial-selective species with limited antigonadotropic activity // Endocrinology. 1993. Vol. 132. N. 6. P. 2507–2512.

286. Wood T.L., Rogler L.E., Czick M.E. et al. Selective alterations in organ sizes in mice with a targeted disruption of the insulin-like growth factor binding protein-2 gene // Mol. Endocrinol. 2000. Vol. 14. N. 9. P. 1472–1482.

287. Ning Y., Schuller A.G., Bradshaw S. et al. Diminished growth and enhanced glucose metabolism in triple knockout mice containing mutations of insulin-like growth factor binding protein-3, -4, and -5 // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. N. 9. P. 2173–2186.

288. Silha J.V., Murphy L.J. Insights from insulin-like growth factor binding protein transgenic mice // Endocrinology. 2002. Vol. 143. N. 10. P. 3711–3714.

289. Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 12. P. 3689–3698.

290. Lorentzon M., Lorentzon R., Backstrom T. et al. Estrogen receptor gene polymorphism, but not estradiol levels, is related to bone density in healthy adolescent boys: a cross-sectional and longitudinal study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 84. P. 4597–4601.

291. Lehrer S., Rabin J., Stone J., Berkowitz G.S. Association of an estrogen receptor variant with increased height in women // Horm. Metab. Res. 1994. Vol. 26. N. 10. P. 486–488.

292. Demura M., Martin R.M., Shozu M. et al. Regional rearrangements in chromosome 15q21 cause formation of cryptic promoters for the CYP19 (aromatase) gene // Hum. Mol. Genet. 2007. Vol. 16. N. 21. P. 2529–2541.

293. Martin R.M., Lin C.J., Nishi M.Y. et al. Familial hyperestrogenism in both sexes: clinical, hormonal, and molecular studies of two siblings // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 7. P. 3027–3034.

https://t.me/medicina_free

294. Nilsson O., Marino R., De Luca F. et al. Endocrine regulation of the growth plate // Horm. Res. 2005. Vol. 64. N. 4. P. 157–165.

295. Matkovic V. Skeletal development and bone turnover revisited // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 6. P. 2013–2016.

296. Abrams S.A., O'Brien K.O., Stuff J.E. Changes in calcium kinetics associated with menarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 6. P. 2017–2020.

297. Slemenda C.W., Reister T.K., Hui S.L. et al. Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity // J. Pediatr. 1996. Vol. 125. P. 201–207.

298. Wexler J.A., Sharretts J. Thyroid and bone // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2007. Vol. 36. N. 3. P. 673–705, vi.

299. Robson H., Siebler T., Shalet S.M., Williams G.R. Interactions between GH, IGF-I, glucocorticoids, and thyroid hormones during skeletal growth // Pediatr. Res. 2002. Vol. 52. N. 2. P. 137–147.

300. Siebler T., Robson H., Shalet S.M., Williams G.R. Glucocorticoids, thyroid hormone and growth hormone interactions: implications for the growth plate // Horm. Res. 2001. Vol. 56 (Suppl. 1). P. 7–12.

301. Mazziotti G., Giustina A. Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion // Nat. Rev. Endocrinol. 2013. Vol. 9. N. 5. P. 265–276.

302. Veldhuis J.D., Lizarralde G., Iranmanesh A. Divergent effects of short term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotropic axes in normal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74. N. 1. P. 96–102.

303. Jux C., Leiber K., Hugel U. et al. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH- and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes // Endocrinology. 1998. Vol. 139. N. 7. P. 3296–3305.

304. Hochberg Z. Mechanisms of steroid impairment of growth // Horm. Res. 2002. Vol. 58 (Suppl. 1). P. 33–38

305. Grumbach M.M., Kaplan S.L. Fetal pituitary hormones and the maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function / Gluck L. (ed.). Modern Perinatal Medicine. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, 1974.

306. Pombo M., Barreiro J., Penalva A. et al. Absence of growth hormone (GH) secretion after the administration of either GH-releasing hormone (GHRH), GH-releasing peptide (GHRP-6), or GHRH plus GHRP-6 in children with neonatal pituitary stalk transection // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 11. P. 3180–3184.

307. Nagel B.H., Palmbach M., Petersen D., Ranke M.B. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion // Eur. J. Pediatr. 1997. Vol. 156. N. 10. P. 758–763.

308. Argyropoulou M., Perignon F., Brauner R., Brunelle F. Magnetic resonance imaging in the diagnosis of growth hormone deficiency // J. Pediatr. 1992. Vol. 120. N. 6. P. 886–891.

309. Kornreich L., Horev G., Lazar L. et al. MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism // AJNR Am. J. Neuroradiol. 1998. Vol. 19. N. 8. P. 1495–1499.

310. Maghnie M., Larizza D., Triulzi F. et al. Hypopituitarism and stalk agenesis: a congenital syndrome worsened by breech delivery? // Horm. Res. 1991. Vol. 35. N. 3–4. P. 104–108.

311. Hellstrom A., Wiklund L.M., Svensson E. et al. Midline brain lesions in children with hormone insufficiency indicate early prenatal damage // Acta. Paediatr. 1998. Vol. 87. N. 5. P. 528–536.

312. Wit J.M., van Unen H. Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency // Arch. Dis. Child. 1992. Vol. 67. N. 7. P. 920–924.

313. De Luca F., Bernasconi S., Blandino A. et al. Auxological, clinical and neuroradiological findings in infants with early onset growth hormone deficiency // Acta. Paediatr. 1995. Vol. 84. N. 5. P. 561–565.

314. De Zegher F., Kaplan S.L., Grumbach M.M. et al. The foetal pituitary, postmaturity and breech presentation // Acta. Paediatr. 1995. Vol. 84. N. 10. P. 1100–1102.

315. Roessler E., Muenke M. Holoprosencephaly: a paradigm for the complex genetics of brain development // J. Inherit. Metab. Dis. 1998. Vol. 21. N. 5. P. 481–497.

316. Brown S.A., Warburton D., Brown L.Y. et al. Holoprosencephaly due to mutations in ZIC2, a homologue of Drosophila odd-paired // Nat. Genet. 1998. Vol. 20. N. 2. P. 180–183.

https://t.me/medicina_free

317. Roessler E., Du Y.Z., Mullor J.L. et al. Loss-of-function mutations in the human GLI2 gene are associated with pituitary anomalies and holoprosencephaly-like features // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. N. 23. P. 13 424–13 429.

318. Treier M., O'Connell S., Gleiberman A. et al. Hedgehog signaling is required for pituitary gland development // Development. 2001. Vol. 128. N. 3. P. 377–386.

319. Roessler E., Muenke M. The molecular genetics of holoprosencephaly // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2010. Vol. 154C. N. 1. P. 52–61.

320. Solomon B.D., Pineda-Alvarez D.E., Raam M.S. et al. Analysis of component findings in 79 patients diagnosed with VACTERL association // Am. J. Med. Genet. A. 2010. Vol. 152A. N. 9. P. 2236–2244.

321. Pineda-Alvarez D.E., Dubourg C., David V. et al. Current recommendations for the molecular evaluation of newly diagnosed holoprosencephaly patients // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2010. Vol. 154C. N. 1. P. 93–101.

322. Hahn J.S., Barnes P.D. Neuroimaging advances in holoprosencephaly: refining the spectrum of the midline malformation // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2010. Vol. 154C. N. 1. P. 120–132.

323. Mehta A., Dattani M.T. Developmental disorders of the hypothalamus and pituitary gland associated with congenital hypopituitarism // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 22. N. 1. P. 191–206.

324. Ahmad T., Garcia-Filion P., Borchert M. Endocrinological and auxological abnormalities in young children with optic nerve hypoplasia: a prospective study // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. P. 78–84.

325. McCabe M.J., Alatzoglou K.S., Dattani M.T. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25. N. 1. P. 115–124.

326. Kelberman D., Rizzoti K., Lovell-Badge R. et al. Genetic regulation of pituitary gland development in human and mouse // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. N. 7. P. 790–829.

327. Patel L., McNally R.J., Harrison E. et al. Geographical distribution of optic nerve hypoplasia and septo-optic dysplasia in northwest England // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. N. 1. P. 85–88.

328. Dattani M.T., Martinez-Barbera J.P., Thomas P.Q. et al. Mutations in the homeobox gene HESX1/Hesx1 associated with septo-optic dysplasia in human and mouse // Nat. Genet. 1998. Vol. 19. N. 2. P. 125–133.

329. Hermesz E., Mackem S., Mahon K.A. Rpx: a novel anterior-restricted homeobox gene progressively activated in the prechordal plate, anterior neural plate and Rathke's pouch of the mouse embryo // Development. 1996. Vol. 122. N. 1. P. 41–52.

330. Sobrier M.L., Netchine I., Heinrichs C. et al. Alu-element insertion in the homeodomain of HESX1 and aplasia of the anterior pituitary // Hum. Mutat. 2005. Vol. 25. N. 5. P. 503.

331. Dattani M.T., Robinson I.C. HESX1 and septo-optic dysplasia // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2002. Vol. 3. N. 4. P. 289–300.

332. Carvalho L.R., Woods K.S., Mendonca B.B. et al. A homozygous mutation in HESX1 is associated with evolving hypopituitarism due to impaired repressor-corepressor interaction // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. N. 8. P. 1192–1201.

333. Thomas P.Q., Johnson B.V., Rathjen J., Rathjen P.D. Sequence, genomic organization, and expression of the novel homeobox gene Hesx1 // J. Biol. Chem. 1995. Vol. 270. N. 8. P. 3869–3875.

334. Dasen J.S., Martinez Barbera J.P., Herman T.S. et al. Temporal regulation of a paired-like homeodomain repressor/TLE corepressor complex and a related activator is required for pituitary organogenesis // Genes Dev. 2001. Vol. 15. N. 23. P. 3193–3207.

335. Cohen R.N., Cohen L.E., Botero D. et al. Enhanced repression by HESX1 as a cause of hypopituitarism and septooptic dysplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 10. P. 4832–4839.

336. Chou S.J., Hermesz E., Hatta T. et al. Conserved regulatory elements establish the dynamic expression of Rpx/HesxI in early vertebrate development // Dev. Biol. 2006. Vol. 292. N. 2. P. 533–545.

https://t.me/medicina_free

337. Gaston-Massuet C., Andoniadou C.L., Signore M. et al. Genetic interaction between the homeobox transcription factors HESX1 and SIX3 is required for normal pituitary development // Dev. Biol. 2008. Vol. 324. N. 2. P. 322–333.
338. McNay D.E., Turton J.P., Kelberman D. et al. HESX1 mutations are an uncommon cause of septooptic dysplasia and hypopituitarism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 2. P. 691–697.
339. Brickman J.M., Clements M., Tyrell R. et al. Molecular effects of novel mutations in Hesx1/HESX1 associated with human pituitary disorders // Development. 2001. Vol. 128. N. 24. P. 5189–5199.
340. Sobrier M.L., Maghnie M., Vie-Luton M.P. et al. Novel HESX1 mutations associated with a life-threatening neonatal phenotype, pituitary aplasia, but normally located posterior pituitary and no optic nerve abnormalities // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 11. P. 4528–4536.
341. Coya R., Vela A., Perez de Nanclares G. et al. Panhypopituitarism: genetic versus acquired etiological factors // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 20. N. 1. P. 27–36.
342. Tajima T., Hattorri T., Nakajima T. et al. Sporadic heterozygous frameshift mutation of HESX1 causing pituitary and optic nerve hypoplasia and combined pituitary hormone deficiency in a Japanese patient // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 1. P. 45–50.
343. Radovick S., Cohen L.E., Wondisford F.E. The molecular basis of hypopituitarism // Horm. Res. 1998. Vol. 49 (Suppl. 1). P. 30–36.
344. Sajedi E., Gaston-Massuet C., Signore M. et al. Analysis of mouse models carrying the I26T and R160C substitutions in the transcriptional repressor HESX1 as models for septo-optic dysplasia and hypopituitarism // Dis. Model. Mech. 2008. Vol. 1. N. 4–5. P. 241–254.
345. Kurokawa D., Takasaki N., Kiyonari H. et al. Regulation of Otx2 expression and its functions in mouse epiblast and anterior neuroectoderm // Development. 2004. Vol. 131. N. 14. P. 3307–3317.
346. Dateki S., Kosaka K., Hasegawa K. et al. Heterozygous orthodenticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 2. P. 756–764.
347. Diaczok D., Romero C., Zunich J. et al. A novel dominant negative mutation of OTX2 associated with combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 11. P. 4351–4359.
348. Lagerstrom-Fermer M., Sundvall M., Johnsen E. et al. X-linked recessive panhypopituitarism associated with a regional duplication in Xq25–q26 // Am. J. Hum. Genet. 1997. Vol. 60. N. 4. P. 910–916.
349. Hol F.A., Schepens M.T., van Beersum S.E. et al. Identification and characterization of an Xq26–q27 duplication in a family with spina bifida and panhypopituitarism suggests the involvement of two distinct genes // Genomics. 2000. Vol. 69. N. 2. P. 174–181.
350. Woods K.S., Cundall M., Turton J. et al. Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and hypopituitarism // Am. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 76. N. 5. P. 833–849.
351. Laumonnier F., Ronce N., Hamel B.C. et al. Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency // Am. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 71. N. 6. P. 1450–1455.
352. Lim H.N., Berkovitz G.D., Hughes I.A., Hawkins J.R. Mutation analysis of subjects with 46,XX sex reversal and 46,XY gonadal dysgenesis does not support the involvement of SOX3 in testis determination // Hum. Genet. 2000. Vol. 107. N. 6. P. 650–652.
353. Raverot G., Lejeune H., Kotlar T. et al. X-linked sex-determining region Y box 3 (SOX3) gene mutations are uncommon in men with idiopathic oligoazoospermic infertility // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 8. P. 4146–4148.
354. Kelberman D., Rizzoti K., Avilion A. et al. Mutations within Sox2/SOX2 are associated with abnormalities in the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in mice and humans // J. Clin. Invest. 2006. Vol. 116. N. 9. P. 2442–2455.
355. Fantes J., Ragge N.K., Lynch S.A. et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia // Nat. Genet. 2003. Vol. 33. N. 4. P. 461–463.
356. Williamson K.A., Hever A.M., Rainger J. et al. Mutations in SOX2 cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome // Hum. Mol. Genet. 2006. Vol. 15. N. 9. P. 1413–1422.

https://t.me/medicina_free

357. Chassaing N., Gilbert-Dussardier B., Nicot F. et al. Germinal mosaicism and familial recurrence of a SOX2 mutation with highly variable phenotypic expression extending from AEG syndrome to absence of ocular involvement // Am. J. Med. Genet. A. 2007. Vol. 143. N. 3. P. 289–291.
358. Faivre L., Williamson K.A., Faber V. et al. Recurrence of SOX2 anophthalmia syndrome with gonosomal mosaicism in a phenotypically normal mother // Am. J. Med. Genet. A. 2006. Vol. 140. N. 6. P. 636–639.
359. Kelberman D., Dattani M.T. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects // Endocr. Dev. 2009. Vol. 14. P. 67–82.
360. Falorni A., Minarelli V., Bartoloni E. et al. Diagnosis and classification of autoimmune hypophysitis // Autoimmun. Rev. 2014. Vol. 13. N. 4–5. P. 412–416.
361. Carpinteri R., Patelli I., Casanueva F.F., Giustina A. Pituitary tumours: inflammatory and granulomatous expansive lesions of the pituitary // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 23. N. 5. P. 639–650.
362. Sklar C.A. Childhood brain tumors // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 15 (suppl. 2). P. 669–673.
363. Weinzimer S.A., Homan S.A., Ferry R.J., Moshang T. Serum IGF-I and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 51. N. 3. P. 339–345.
364. Rose S.R., Auble B.A. Endocrine changes after pediatric traumatic brain injury // Pituitary. 2012. Vol. 15. N. 3. P. 267–275.
365. Hannon M.J., Sherlock M., Thompson C.J. Pituitary dysfunction following traumatic brain injury or subarachnoid haemorrhage in «endocrine management in the intensive care unit» // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25. N. 5. P. 783–798.
366. Gasco V., Prodam F., Pagano L. et al. Hypopituitarism following brain injury: when does it occur and how best to test? // Pituitary. 2012. Vol. 15. N. 1. P. 20–24.
367. Powell G.F., Brasel J.A., Raiti S., Blizzard R.M. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinologic evaluation of the syndrome // N. Engl. J. Med. 1967. Vol. 276. N. 23. P. 1279–1283.
368. Skuse D., Albanese A., Stanhope R. et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency // Lancet. 1996. Vol. 348. N. 9024. P. 353–358.
369. Pine D.S., Cohen P., Brook J. Emotional problems during youth as predictors of stature during early adulthood: results from a prospective epidemiologic study // Pediatrics. 1996. Vol. 97. N. 6. Pt. 1. P. 856–863.
370. Jensen J.B., Garfinkel B.D. Growth hormone dysregulation in children with major depressive disorder // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 1990. Vol. 29. N. 2. P. 295–301.
371. Bancalari R.E., Gregory L.C., McCabe M.J., Dattani M.T. Pituitary gland development: an update // Endocr. Dev. 2012. Vol. 23. P. 1–15.
372. Wang J., Sun Z., Zhang Z. et al. Protein inhibitors of activated STAT (Pias1 and piasy) differentially regulate pituitary homeobox 2 (PITX2) transcriptional activity // J. Biol. Chem. 2013. Vol. 288. N. 18. P. 12 580–12 595.
373. Drouin J., Lamolet B., Lamonerie T. et al. The PTX family of homeodomain transcription factors during pituitary developments // Mol. Cell. Endocrinol. 1998. Vol. 140. N. 1–2. P. 31–36.
374. Tremblay J.J., Lanctot C., Drouin J. The pan-pituitary activator of transcription, Ptx1 (pituitary homeobox 1), acts in synergy with SF-1 and Pit1 and is an upstream regulator of the lim-homeodomain gene Lim3/Lhx3 // Mol. Endocrinol. 1998. Vol. 12. N. 3. P. 428–441.
375. Tremblay J.J., Goodyer C.G., Drouin J. Transcriptional properties of Ptx1 and Ptx2 isoforms // Neuroendocrinology. 2000. Vol. 71. N. 5. P. 277–286.
376. Lin C.R., Kioussi C., O'Connell S. et al. Pitx2 regulates lung asymmetry, cardiac positioning and pituitary and tooth morphogenesis // Nature. 1999. Vol. 401. N. 6750. P. 279–282.
377. Lu M.F., Pressman C., Dyer R. et al. Function of Rieger syndrome gene in left-right asymmetry and craniofacial development // Nature. 1999. Vol. 401. N. 6750. P. 276–278.
378. Kitamura K., Miura H., Miyagawa-Tomita S. et al. Mouse Pitx2 deficiency leads to anomalies of the ventral body wall, heart, extra- and periocular mesoderm and right pulmonary isomerism // Development. 1999. Vol. 126. N. 24. P. 5749–5758.

https://t.me/medicina_free

379. Gage P.J., Suh H., Camper S.A. Dosage requirement of Pitx2 for development of multiple organs // Development. 1999. Vol. 126. N. 20. P. 4643–4651.

380. Kioussi C., Briata P., Baek S.H. et al. Identification of a Wnt/Dvl/beta-catenin → Pitx2 pathway mediating cell-type-specific proliferation during development // Cell. 2002. Vol. 111. N. 5. P. 673–685.

381. Briata P., Ilengo C., Corte G. et al. The Wnt/beta-catenin → Pitx2 pathway controls the turnover of Pitx2 and other unstable mRNAs // Mol. Cell. 2003. Vol. 12. N. 5. P. 1201–1211.

382. Charles M.A., Suh H., Hjalt T.A. et al. PITX genes are required for cell survival and Lhx3 activation // Mol. Endocrinol. 2005. Vol. 19. N. 7. P. 1893–1903.

383. Suh H., Gage P.J., Drouin J., Camper S.A. Pitx2 is required at multiple stages of pituitary organogenesis: pituitary primordium formation and cell specification // Development. 2002. Vol. 129. N. 2. P. 329–337.

384. Zhang Z., Gutierrez D., Li X. et al. The LIM homeodomain transcription factor LHX6: a transcriptional repressor that interacts with pituitary homeobox 2 (PITX2) to regulate odontogenesis // J. Biol. Chem. 2013. Vol. 288. N. 4. P. 2485–2500.

385. Franco D., Kelly R.G. Contemporary cardiogenesis: new insights into heart development // Cardiovasc. Res. 2011. Vol. 91. N. 2. P. 183–184.

386. John L.B., Trengove M.C., Fraser F.W. et al. Pegasus, the «atypical» ikaros family member, influences left-right asymmetry and regulates pitx2 expression // Dev. Biol. 2013. Vol. 377. N. 1. P. 46–54.

387. Amendt B.A., Semina E.V., Alward W.L. Rieger syndrome: a clinical, molecular, and biochemical analysis // Cell. Mol. Life Sci. 2000. Vol. 57. N. 11. P. 1652–1666.

388. Saadi I., Semina E.V., Amendt B.A. et al. Identification of a dominant negative homeodomain mutation in Rieger syndrome // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. N. 25. P. 23 034–23 041.

389. Colvin S.C., Malik R.E., Showalter A.D. et al. Model of pediatric pituitary hormone deficiency separates the endocrine and neural functions of the LHX3 transcription factor in vivo // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. N. 1. P. 173–178.

390. Prince K.L., Colvin S.C., Park S. et al. Developmental analysis and influence of genetic background on the Lhx3 W227ter mouse model of combined pituitary hormone deficiency disease // Endocrinology. 2013. Vol. 154. N. 2. P. 738–748.

391. Park S., Mullen R.D., Rhodes S.J. Cell-specific actions of a human LHX3 gene enhancer during pituitary and spinal cord development // Mol. Endocrinol. 2013. Vol. 27. N. 12. P. 2013–2027.

392. Sloop K.W., Dwyer C.J., Rhodes S.J. An isoform-specific inhibitory domain regulates the LHX3 LIM homeodomain factor holoprotein and the production of a functional alternate translation form // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. N. 39. P. 36311–36319.

393. Hunter C.S., Malik R.E., Witzmann F.A., Rhodes S.J. LHX3 interacts with inhibitor of histone acetyltransferase complex subunits LANP and TAF-1beta to modulate pituitary gene regulation // PLoS ONE. 2013. Vol. 8. N. 7. P. e68898.

394. Bechtold-Dalla Pozza S., Hiedl S., Roeb J. et al. A recessive mutation resulting in a disabling amino acid substitution (T194R) in the LHX3 homeodomain causes combined pituitary hormone deficiency // Horm. Res. Paediatr. 2012. Vol. 77. N. 1. P. 41–51.

395. Sobrier M.L., Brachet C., Vie-Luton M.P. et al. Symptomatic heterozygotes and prenatal diagnoses in a nonconsanguineous family with syndromic combined pituitary hormone deficiency resulting from two novel LHX3 mutations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 3. P. E503–E509.

396. Bonfig W., Krude H., Schmidt H. A novel mutation of LHX3 is associated with combined pituitary hormone deficiency including ACTH deficiency, sensorineural hearing loss, and short neck — a case report and review of the literature // Eur. J. Pediatr. 2011. Vol. 170. N. 8. P. 1017–1021.

397. Pfaeffle R.W., Savage J.J., Hunter C.S. et al. Four novel mutations of the LHX3 gene cause combined pituitary hormone deficiencies with or without limited neck rotation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 5. P. 1909–1919.

398. Bhangoo A.P., Hunter C.S., Savage J.J. et al. Clinical case seminar: a novel LHX3 mutation presenting as combined pituitary hormonal deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 3. P. 747–753.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

399. Kristrom B., Zdunek A.M., Rydh A. et al. A novel mutation in the LIM homeobox 3 gene is responsible for combined pituitary hormone deficiency, hearing impairment, and vertebral malformations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 4. P. 1154–1161.

400. Rajab A., Kelberman D., de Castro S.C. et al. Novel mutations in LHX3 are associated with hypopituitarism and sensorineural hearing loss // Hum. Mol. Genet. 2008. Vol. 17. N. 14. P. 2150–2159.

401. Mullen R.D., Colvin S.C., Hunter C.S. et al. Roles of the LHX3 and LHX4 LIM-homeodomain factors in pituitary development // Mol. Cell. Endocrinol. 2007. Vol. 265–266. P. 190–195.

402. Raetzman L.T., Ward R., Camper S.A. Lhx4 and Prop1 are required for cell survival and expansion of the pituitary primordia // Development. 2002. Vol. 129. N. 18. P. 4229–4239.

403. Sheng H.Z., Moriyama K., Yamashita T. et al. Multistep control of pituitary organogenesis // Science. 1997. Vol. 278. N. 5344. P. 1809–1812.

404. Takagi M., Ishii T., Inokuchi M. et al. Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in LHX4: comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. N. 9. P. e46008.

405. Dateki S., Fukami M., Uematsu A. et al. Mutation and gene copy number analyses of six pituitary transcription factor genes in 71 patients with combined pituitary hormone deficiency: identification of a single patient with LHX4 deletion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 8. P. 4043–4047.

406. Pfaeffle R.W., Hunter C.S., Savage J.J. et al. Three novel missense mutations within the LHX4 gene are associated with variable pituitary hormone deficiencies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 3. P. 1062–1071.

407. Machinis K., Amselem S. Functional relationship between LHX4 and POU1F1 in light of the LHX4 mutation identified in patients with pituitary defects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5456–5462.

408. Tajima T., Hattori T., Nakajima T. et al. A novel missense mutation (P366T) of the LHX4 gene causes severe combined pituitary hormone deficiency with pituitary hypoplasia, ectopic posterior lobe and a poorly developed sella turcica // Endocr. J. 2007. Vol. 54. N. 4. P. 637–641.

409. Gallardo M.E., Rodriguez De Cordoba S. et al. Analysis of the developmental SIX6 homeobox gene in patients with anophthalmia/ microphthalmia // Am. J. Med. Genet. A. 2004. Vol. 129A. N. 1. P. 92–94.

410. Brinkmeier M.L., Potok M.A., Davis S.W., Camper S.A. TCF4 deficiency expands ventral diencephalon signaling and increases induction of pituitary progenitors // Dev. Biol. 2007. Vol. 311. N. 2. P. 396–407.

411. Zhu C.C., Dyer M.A., Uchikawa M. et al. Six3-mediated auto repression and eye development requires its interaction with members of the groucho-related family of co-repressors // Development. 2002. Vol. 129. N. 12. P. 2835–2849.

412. Lopez-Rios J., Tessmar K., Loosli F. et al. Six3 and Six6 activity is modulated by members of the groucho family // Development. 2003. Vol. 130. N. 1. P. 185–195.

413. Larder R., Clark D.D., Miller N.L., Mellon P.L. Hypothalamic dysregulation and infertility in mice lacking the homeodomain protein Six6 // J. Neurosci. 2011. Vol. 31. N. 2. P. 426–438.

414. Nolen L.D., Amor D., Haywood A. et al. Deletion at 14q22–23 indicates a contiguous gene syndrome comprising anophthalmia, pituitary hypoplasia, and ear anomalies // Am. J. Med. Genet. A. 2006. Vol. 140. N. 16. P. 1711–1718.

415. Martinez-Frias M.L., Ocejo-Vinyals J.G., Arteaga R. et al. Interstitial deletion 14q22.3–q23.2: genotype-phenotype correlation // Am. J. Med. Genet. A. 2014. Vol. 164A. N. 3. P. 639–647.

416. Mullen R.D., Park S., Rhodes S.J. A distal modular enhancer complex acts to control pituitary- and nervous system-specific expression of the LHX3 regulatory gene // Mol. Endocrinol. 2012. Vol. 26. N. 2. P. 308–319.

417. Susa T., Ishikawa A., Cai L.Y. et al. The highly related LIM factors, LMO1, LMO3 and LMO4, play different roles in the regulation of the pituitary glycoprotein hormone alpha-subunit (alpha GSU) gene // Biosci. Rep. 2009. Vol. 30. N. 1. P. 51–58.

418. Cai Y., Xu Z., Nagarajan L., Brandt S.J. Single-stranded DNA-binding proteins regulate the abundance and function of the LIM-homeodomain transcription factor LHX2 in pituitary cells // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2008. Vol. 373. N. 2. P. 303–308.

https://t.me/medicina_free

419. Takuma N., Sheng H.Z., Furuta Y. et al. Formation of Rathke's pouch requires dual induction from the diencephalon // Development. 1998. Vol. 125. N. 23. P. 4835–4840.
420. Puustinen L., Jalanko H., Holmberg C., Merenmies J. Recombinant human growth hormone treatment after liver transplantation in childhood: the 5-year outcome // Transplantation. 2005. Vol. 79. N. 9. P. 1241–1246.
421. Pfaffle R., Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary hormone deficiency // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25. N. 1. P. 43–60.
422. Chen J., Crabbe A., Van Duppen V., Vankelecom H. The notch signaling system is present in the postnatal pituitary: marked expression and regulatory activity in the newly discovered side population // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. N. 12. P. 3293–3307.
423. Kita A., Imayoshi I., Hojo M. et al. Hes1 and Hes5 control the progenitor pool, intermediate lobe specification, and posterior lobe formation in the pituitary development // Mol. Endocrinol. 2007. Vol. 21. N. 6. P. 1458–1466.
424. Gage P.J., Brinkmeier M.L., Scarlett L.M. et al. The Ames dwarf gene, df, is required early in pituitary ontogeny for the extinction of rpx transcription and initiation of lineage-specific cell proliferation // Mol. Endocrinol. 1996. Vol. 10. N. 12. P. 1570–1581.
425. Ward R.D., Raetzman L.T., Suh H. et al. Role of PROP1 in pituitary gland growth // Mol. Endocrinol. 2005. Vol. 19. N. 3. P. 698–710.
426. Ward R.D., Stone B.M., Raetzman L.T., Camper S.A. Cell proliferation and vascularization in mouse models of pituitary hormone deficiency // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. N. 6. P. 1378–1390.
427. Andersen B., Pearse R.V. 2nd, Jenne K. et al. The Ames dwarf gene is required for pit-1 gene activation // Dev. Biol. 1995. Vol. 172. N. 2. P. 495–503.
428. Olson L.E., Tollkuhn J., Scafoglio C. et al. Homeodomain-mediated beta-catenin-dependent switching events dictate cell-lineage determination // Cell. 2006. Vol. 125. N. 3. P. 593–605.
429. Nakayama M., Kato T., Susa T. et al. Dimeric PROP1 binding to diverse palindromic TAAT sequences promotes its transcriptional activity // Mol. Cell. Endocrinol. 2009. Vol. 307. N. 1–2. P. 36–42.
430. Ikeshita N., Kawagishi M., Shibahara H. et al. Identification and analysis of prophet of pit-1-binding sites in human pit-1 gene // Endocrinology. 2008. Vol. 149. N. 11. P. 5491–5499.
431. Bartke A. Histology of the anterior hypophysis, thyroid and gonads of two types of dwarf mice. Anat. Rec. 1964. Vol. 149. P. 225–235.
432. Bartke A. The response of two types of dwarf mice to growth hormone, thyrotropin, and thyroxine // Gen. Comp. Endocrinol. 1965. Vol. 5. N. 4. P. 418–426.
433. Fluck C., Deladoey J., Rutishauser K. et al. Phenotypic variability in familial combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation resulting in the substitution of arg → Cys at codon 120 (R120C) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 10. P. 3727–3734.
434. Osorio M.G., Kopp P., Marui S. et al. Combined pituitary hormone deficiency caused by a novel mutation of a highly conserved residue (F88S) in the homeodomain of PROP-1 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 8. P. 2779–2785.
435. Kelberman D., Turton J.P., Woods K.S. et al. Molecular analysis of novel PROP1 mutations associated with combined pituitary hormone deficiency (CPHD) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2009. Vol. 70. N. 1. P. 96–103.
436. Lebl J., Vosahlo J., Pfaeffle R.W. et al. Auxological and endocrine phenotype in a population-based cohort of patients with PROP1 gene defects // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 153. N. 3. P. 389–396.
437. Vieira T.C., da Silva M.R., Abucham J. The natural history of the R120C PROP1 mutation reveals a wide phenotypic variability in two untreated adult brothers with combined pituitary hormone deficiency // Endocrine. 2006. Vol. 30. N. 3. P. 365–369.
438. Deladoey J., Fluck C., Buyukgebiz A. et al. «Hot spot» in the PROP1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 5. P. 1645–1650.
439. Dattani M.T. GH deficiency might be associated with normal height in PROP1 deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2002. Vol. 57. N. 2. P. 157–158.
440. Arroyo A., Pernasetti F., Vasilyev V.V. et al. A unique case of combined pituitary hormone deficiency caused by a PROP1 gene mutation (R120C) associated with normal height and absent puberty // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2002. Vol. 57. N. 2. P. 283–291.

https://t.me/medicina_free

441. Pavel M.E., Hensen J., Pfaffle R. et al. Long-term follow-up of childhood-onset hypopituitarism in patients with the PROP-1 gene mutation // Horm. Res. 2003. Vol. 60. N. 4. P. 168–173.

442. Voutetakis A., Argyropoulou M., Sertedaki A. et al. Pituitary magnetic resonance imaging in 15 patients with Prop1 gene mutations: pituitary enlargement may originate from the intermediate lobe // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 5. P. 2200–2206.

443. Rosenbloom A.L., Almonte A.S., Brown M.R. et al. Clinical and biochemical phenotype of familial anterior hypopituitarism from mutation of the PROP1 gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 1. P. 50–57.

444. Mendonca B.B., Osorio M.G., Latronico A.C. et al. Longitudinal hormonal and pituitary imaging changes in two females with combined pituitary hormone deficiency due to deletion of A301, G302 in the PROP1 gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 3. P. 942–945.

445. Agarwal G., Bhatia V., Cook S., Thomas P.Q. Adrenocorticotropin deficiency in combined pituitary hormone deficiency patients homozygous for a novel PROP1 deletion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 12. P. 4556–4561.

446. Asteria C., Oliveira J.H., Abucham J., Beck-Peccoz P. Central hypocortisolism as part of combined pituitary hormone deficiency due to mutations of PROP-1 gene // Eur. J. Endocrinol. 2000. Vol. 143. N. 3. P. 347–352.

447. Bottner A., Keller E., Kratzsch J. et al. PROP1 mutations cause progressive deterioration of anterior pituitary function including adrenal insufficiency: a longitudinal analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 10. P. 5256–5265.

448. Vallette-Kasic S., Barlier A., Teinturier C. et al. PROP1 gene screening in patients with multiple pituitary hormone deficiency reveals two sites of hypermutability and a high incidence of corticotroph deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 9. P. 4529–4535.

449. Fofanova O., Takamura N., Kinoshita E. et al. Compound heterozygous deletion of the PROP-1 gene in children with combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 7. P. 2601–2604.

450. Wu W., Cogan J.D., Pfaffle R.W. et al. Mutations in PROP1 cause familial combined pituitary hormone deficiency // Nat. Genet. 1998. Vol. 18. N. 2. P. 147–149.

451. Shibahara H., Ikeshita N., Sugiyama Y. et al. W194XProp1 and S156insTProp1, both of which have intact DNA-binding domain, show a different DNA-binding activity to the Prop1-binding element in human pit-1 gene // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 323. N. 2. P. 167–171.

452. Turton J.P., Reynaud R., Mehta A. et al. Novel mutations within the POU1F1 gene associated with variable combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 8. P. 4762–4770.

453. Nyström H.F., Saveanu A., Barbosa E.J. et al. Detection of genetic hypopituitarism in an adult population of idiopathic pituitary insufficiency patients with growth hormone deficiency // Pituitary. 2011. Vol. 14. N. 3. P. 208–216.

454. Nelson C., Albert V.R., Elsholtz H.P. et al. Activation of cell-specific expression of rat growth hormone and prolactin genes by a common transcription factor // Science. 1988. Vol. 239. N. 4846. P. 1400–1405.

455. Mangalam H.J., Albert V.R., Ingraham H.A. et al. A pituitary POU domain protein, pit-1, activates both growth hormone and prolactin promoters transcriptionally // Genes Dev. 1989. Vol. 3. N. 7. P. 946–958.

456. Lin S.C., Lin C.R., Gukovsky I. et al. Molecular basis of the little mouse phenotype and implications for cell type-specific growth // Nature. 1993. Vol. 364. N. 6434. P. 208–213.

457. Cohen L.E., Zanger K., Brue T. et al. Defective retinoic acid regulation of the pit-1 gene enhancer: a novel mechanism of combined pituitary hormone deficiency // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. N. 3. P. 476–484.

458. Montminy M. Cell differentiation. The road not taken // Nature. 1993. Vol. 364. N. 6434. P. 190–191.

459. Xu L., Lavinsky R.M., Dasen J.S. et al. Signal-specific co-activator domain requirements for pit-1 activation // Nature. 1998. Vol. 395. N. 6699. P. 301–306.

460. Pfaffle R.W., DiMattia G.E., Parks J.S. et al. Mutation of the POU-specific domain of pit-1 and hypopituitarism without pituitary hypoplasia // Science. 1992. Vol. 257. N. 5073. P. 1118–1121.

https://t.me/medicina_free

461. Buckwalter M.S., Katz R.W., Camper S.A. Localization of the panhypopituitary dwarf mutation (df) on mouse chromosome 11 in an intersubspecific backcross // Genomics. 1991. Vol. 10. N. 3. P. 515–526.

462. Cogan J.D., Phillips J.A. 3rd, Schenkman S.S. et al. Familial growth hormone deficiency: a model of dominant and recessive mutations affecting a monomeric protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. N. 5. P. 1261–1265.

463. Cohen L.E., Wondisford F.E., Salvatoni A. et al. A «hot spot» in the pit-1 gene responsible for combined pituitary hormone deficiency: clinical and molecular correlates // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 2. P. 679–684.

464. Tatsumi K., Miyai K., Notomi T. et al. Cretinism with combined hormone deficiency caused by a mutation in the PIT1 gene // Nat. Genet. 1992. Vol. 1. N. 1. P. 56–58.

465. Pellegrini-Bouiller I., Belicar P., Barlier A. et al. A new mutation of the gene encoding the transcription factor pit-1 is responsible for combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 8. P. 2790–2796.

466. Snabboon T., Plengpanich W., Buranasupkajorn P. et al. A novel germline mutation, IVS4+1G>A, of the POU1F1 gene underlying combined pituitary hormone deficiency // Horm. Res. 2008. Vol. 69. N. 1. P. 60–64.

467. Miyata I., Vallette-Kasic S., Saveanu A. et al. Identification and functional analysis of the novel S179R POU1F1 mutation associated with combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 12. P. 4981–4987.

468. Radovick S., Nations M., Du Y. et al. A mutation in the POU-homeodomain of pit-1 responsible for combined pituitary hormone deficiency // Science. 1992. Vol. 257. N. 5073. P. 1115–1118.

469. Arnhold I.J., Nery M., Brown M.R. et al. Clinical and molecular characterization of a Brazilian patient with pit-1 deficiency // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 11. N. 5. P. 623–630.

470. Kelberman D., Dattani M.T. Hypopituitarism oddities: congenital causes // Horm. Res. 2007. Vol. 68 (Suppl. 5). P. 138–144.

471. Pellegrini I., Roche C., Quentien M.H. et al. Involvement of the pituitary-specific transcription factor pit-1 in somatolactotrope cell growth and death: an approach using dominant-negative pit-1 mutants // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. N. 12. P. 3212–3227.

472. Pine-Twaddell E., Romero C.J., Radovick S. Vertical transmission of hypopituitarism: critical importance of appropriate interpretation of thyroid function tests and levothyroxine therapy during pregnancy // Thyroid. 2013. Vol. 23. N. 7. P. 892–897.

473. Cohen R.N., Brue T., Naik K. et al. The role of CBP/p300 interactions and pit-1 dimerization in the pathophysiological mechanism of combined pituitary hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 1. P. 239–247.

474. Bondy C.A., Van P.L., Bakalov V.K., Ho V.B. Growth hormone treatment and aortic dimensions in Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 5. P. 1785–1788.

475. Yamamoto M., Iguchi G., Takeno R. et al. Adult combined GH, prolactin, and TSH deficiency associated with circulating PIT-1 antibody in humans // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. N. 1. P. 113–119.

476. Rona R.J., Tanner J.M. Aetiology of idiopathic growth hormone deficiency in England and Wales // Arch. Dis. Child. 1977. Vol. 52. N. 3. P. 197–208.

477. Vimpani G.V., Vimpani A.F., Lidgard G.P. et al. Prevalence of severe growth hormone deficiency // Br. Med. J. 1977. Vol. 2. N. 6084. P. 427–430.

478. Lindsay R., Feldkamp M., Harris D. et al. Utah growth study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency // J. Pediatr. 1994. Vol. 125. N. 1. P. 29–35.

479. Blum W.F., Deal C., Zimmermann A.G. et al. Development of additional pituitary hormone deficiencies in pediatric patients originally diagnosed with idiopathic isolated GH deficiency // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 170. N. 1. P. 13–21.

480. Mullis P.E. Genetic control of growth // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. N. 1. P. 11–31.

481. Alatzoglou K.S., Webb E.A., Le Tissier P., Dattani M.T. Isolated growth hormone deficiency (GHD) in childhood and adolescence: recent advances // Endocr. Rev. 2014. Vol. 35. N. 3. P. 376–432.

482. Illig R., Prader A., Ferrandez A. et al. Hereditary prenatal growth hormone deficiency with increased tendency to growth hormone antibody formation («A-type» of isolated growth hormone deficiency) // Acta. Paediatr. Scand. 1971. Vol. 60. P. 607.

https://t.me/medicina_free

483. Wagner J.K., Eble A., Hindmarsh P.C., Mullis P.E. Prevalence of human GH-1 gene alterations in patients with isolated growth hormone deficiency // Pediatr. Res. 1998. Vol. 43. N. 1. P. 105–110.

484. Cao Y., Wagner J.K., Hindmarsh P.C. et al. Isolated growth hormone deficiency: testing the little mouse hypothesis in man and exclusion of mutations within the extracellular domain of the growth hormone-releasing hormone receptor // Pediatr. Res. 1995. Vol. 38. N. 6. P. 962–966.

485. Salvatori R., Fan X., Phillips J.A. 3rd, et al. Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type IB // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 1. P. 273–279.

486. Gaylinn B.D., Dealmeida V.I., Lyons C.E.Jr. et al. The mutant growth hormone-releasing hormone (GHRH) receptor of the little mouse does not bind GHRH // Endocrinology. 1999. Vol. 140. N. 11. P. 5066–5074.

487. Lee M.S., Wajnrajch M.P., Kim S.S. et al. Autosomal dominant growth hormone (GH) deficiency type II: the Del32-71-GH deletion mutant suppresses secretion of wild-type GH // Endocrinology. 2000. Vol. 141. N. 3. P. 883–890.

488. Binder G., Keller E., Mix M. et al. Isolated GH deficiency with dominant inheritance: new mutations, new insights // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 8. P. 3877–3881.

489. Deladoey J., Stocker P., Mullis P.E. Autosomal dominant GH deficiency due to an Arg183His GH-1 gene mutation: clinical and molecular evidence of impaired regulated GH secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 8. P. 3941–3947.

490. Mullis P.E., Robinson I.C., Salemi S. et al. Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 4. P. 2089–2096.

491. Miletta M.C., Lochmatter D., Pektovic V., Mullis P.E. Isolated growth hormone deficiency type 2: from gene to therapy // Endocr. Dev. 2012. Vol. 23. P. 109–120.

492. Godfrey P., Rahal J.O., Beamer W.G. et al. GHRH receptor of little mice contains a missense mutation in the extracellular domain that disrupts receptor function // Nat. Genet. 1993. Vol. 4. N. 3. P. 227–232.

493. Mayo K.E., Godfrey P.A., Suhr S.T. et al. Growth hormone-releasing hormone: synthesis and signaling // Recent Prog. Horm. Res. 1995. Vol. 50. P. 35–73.

494. Gaylinn B.D. Molecular and cell biology of the growth hormone-releasing hormone receptor // Growth Horm. IGF Res. 1999. Vol. 9 (Suppl. A). P. 37–44.

495. Mayo K.E. Molecular cloning and expression of a pituitary-specific receptor for growth hormone-releasing hormone // Mol. Endocrinol. 1992. Vol. 6. N. 10. P. 1734–1744.

496. Gaylinn B.D., Harrison J.K., Zysk J.R. et al. Molecular cloning and expression of a human anterior pituitary receptor for growth hormone-releasing hormone // Mol. Endocrinol. 1993. Vol. 7. N. 1. P. 77–84.

497. Wajnrajch M.P., Gertner J.M., Harbison M.D. et al. Nonsense mutation in the human growth hormone-releasing hormone receptor causes growth failure analogous to the little (lit) mouse // Nat. Genet. 1996. Vol. 12. N. 1. P. 88–90.

498. Netchine I., Talon P., Dastot F. et al. Extensive phenotypic analysis of a family with growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 2. P. 432–436.

499. Maheshwari H.G., Silverman B.L., Dupuis J., Baumann G. Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: dwarfism of Sindh // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 11. P. 4065–4074.

500. Baumann G., Maheshwari H. The dwarfs of Sindh: severe growth hormone (GH) deficiency caused by a mutation in the GH-releasing hormone receptor gene // Acta. Paediatr. Suppl. 1997. Vol. 423. P. 33–38.

501. Kamijo T., Hayashi Y., Seo H. et al. A nonsense mutation (E72X) in growth hormone releasing hormone receptor (GHRHR) gene is the major cause of familial isolated growth hormone deficiency in western region of India: founder effect suggested by analysis of dinucleotide repeat polymorphism close to GHRHR gene // Growth Horm. IGF Res. 2004. Vol. 14. N. 5. P. 394–401.

502. Yokoyama Y., Narahara K., Tsuji K. et al. Growth hormone deficiency and empty sella syndrome in a boy with dup(X) (q13.3–q21.2) // Am. J. Med. Genet. 1992. Vol. 42. N. 5. P. 660–664.

https://t.me/medicina_free

503. Aguiar-Oliveira M.H., Gill M.S., de A Barretto E.S. et al. Effect of severe growth hormone (GH) deficiency due to a mutation in the GH-releasing hormone receptor on insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and ternary complex formation throughout life // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 11. P. 4118–4126.

504. Haskin O., Lazar L., Jaber L. et al. A new mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene in two Israeli Arab families // J. Endocrinol. Invest. 2006. Vol. 29. N. 2. P. 122–130.

505. Menezes Oliveira J.L., Marques-Santos C., Barreto-Filho J.A. et al. Lack of evidence of premature atherosclerosis in untreated severe isolated growth hormone (GH) deficiency due to a GH-releasing hormone receptor mutation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 6. P. 2093–2099.

506. Corazzini V., Salvatori R. Molecular and clinical aspects of GHRH receptor mutations // Endocr. Dev. 2013. Vol. 24. P. 106–117.

507. Fleisher T.A., White R.M., Broder S. et al. X-linked hypogammaglobulinemia and isolated growth hormone deficiency // N. Engl. J. Med. 1980. Vol. 302. N. 26. P. 1429–1434.

508. Solomon N.M., Nouri S., Warne G.L. et al. Increased gene dosage at Xq26–q27 is associated with X-linked hypopituitarism // Genomics. 2002. Vol. 79. N. 4. P. 553–559.

509. Valenta L.J., Sigel M.B., Lesniak M.A. et al. Pituitary dwarfism in a patient with circulating abnormal growth hormone polymers // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 312. N. 4. P. 214–217.

510. Kowarski A.A., Schneider J., Ben-Galim E. et al. Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 47. N. 2. P. 461–464.

511. Takahashi Y., Kaji H., Okimura Y. et al. Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 334. N. 7. P. 432–436.

512. Takahashi Y., Shirono H., Arisaka O. et al. Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 100. N. 5. P. 1159–1165.

513. Ishikawa M., Nimura A., Horikawa R. et al. A novel specific bioassay for serum human growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 11. P. 4274–4279.

514. Millar D.S., Lewis M.D., Horan M. et al. Novel mutations of the growth hormone 1 (GH1) gene disclosed by modulation of the clinical selection criteria for individuals with short stature // Hum. Mutat. 2003. Vol. 21. N. 4. P. 424–440.

515. Besson A., Salemi S., Deladoey J. et al. Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 5. P. 2493–2499.

516. Ross M., Francis G.L., Szabo L. et al. Insulin-like growth factor (IGF)-binding proteins inhibit the biological activities of IGF-1 and IGF-2 but not des-(1–3)-IGF-1 // Biochem. J. 1989. Vol. 258. N. 1. P. 267–272.

517. Radetti G., Bozzola M., Pagani S. et al. Growth hormone immunoreactivity does not reflect bioactivity // Pediatr. Res. 2000. Vol. 48. N. 5. P. 619–622.

518. Brastianos P.K., Taylor-Weiner A., Manley P.E. et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas // Nat. Genet. 2014. Vol. 46. N. 2. P. 161–165.

519. Muller H.L., Emser A., Faldum A. et al. Longitudinal study on growth and body mass index before and after diagnosis of childhood craniopharyngioma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 7. P. 3298–3305.

520. Geffner M., Lundberg M., Koltowska-Haggstrom M. et al. Changes in height, weight, and body mass index in children with craniopharyngioma after three years of growth hormone therapy: analysis of KIGS (Pfizer international growth database) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 11. P. 5435–5440.

521. Srinivasan S., Ogle G.D., Garnett S.P. et al. Features of the metabolic syndrome after childhood craniopharyngioma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 1. P. 81–86.

522. Beckers A., Aaltonen L.A., Daly A.F., Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene // Endocr. Rev. 2013. Vol. 34. N. 2. P. 239–277.

523. Di Iorgi N., Allegri A.E., Napoli F. et al. Central diabetes insipidus in children and young adults: etiological diagnosis and long-term outcome of idiopathic cases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 4. P. 1264–1272.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

524. Taylor A.M., Dunger D.B., Preece M.A. et al. The growth hormone independent insulin-like growth factor-I binding protein BP-28 is associated with serum insulin-like growth factor-I inhibitory bioactivity in adolescent insulin-dependent diabetics // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1990. Vol. 32. N. 2. P. 229–239.

525. Bereket A., Lang C.H., Blethen S.L. et al. Insulin-like growth factor binding protein-3 proteolysis in children with insulin-dependent diabetes mellitus: a possible role for insulin in the regulation of IGFBP-3 protease activity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 8. P. 2282–2288.

526. Laron Z. The essential role of IGF-I: lessons from the long-term study and treatment of children and adults with Laron syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 12. P. 4397–4404.

527. Laron Z., Pertzelan A., Mannheimer S. Genetic pituitary dwarfism with high serum concentation of growth hormone — a new inborn error of metabolism? // Isr. J. Med. Sci. 1966. Vol. 2. N. 2. P. 152–155.

528. Rosenbloom A.L., Guevara Aguirre J., Rosenfeld R.G., Fielder P.J. The little women of Loja — growth hormone-receptor deficiency in an inbred population of southern Ecuador // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 323. N. 20. P. 1367–1374.

529. Savage M.O., Blum W.F., Ranke M.B. et al. Clinical features and endocrine status in patients with growth hormone insensitivity (Laron syndrome) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. N. 6. P. 1465–1471.

530. Golde D.W., Bersch N., Kaplan S.A. et al. Peripheral unresponsiveness to human growth hormone in Laron dwarfism // N. Engl. J. Med. 1980. Vol. 303. N. 20. P. 1156–1159.

531. Daughaday W.H., Trivedi B. Absence of serum growth hormone binding protein in patients with growth hormone receptor deficiency (Laron dwarfism) // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1987. Vol. 84. N. 13. P. 4636–4640.

532. Baumann G., Shaw M.A., Winter R.J. Absence of the plasma growth hormone-binding protein in Laron-type dwarfism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 65. N. 4. P. 814–816.

533. Eshet R., Laron Z., Pertzelan A. et al. Defect of human growth hormone receptors in the liver of two patients with Laron-type dwarfism // Isr. J. Med. Sci. 1984. Vol. 20. N. 1. P. 8–11.

534. Woods K.A., Dastot F., Preece M.A. et al. Phenotype: genotype relationships in growth hormone insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 11. P. 3529–3535.

535. Amselem S., Duquesnoy P., Attree O. et al. Laron dwarfism and mutations of the growth hormone-receptor gene // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 321. N. 15. P. 989–995.

536. Berg M.A., Guevara-Aguirre J., Rosenbloom A.L. et al. Mutation creating a new splice site in the growth hormone receptor genes of 37 Ecuadorean patients with Laron syndrome // Hum. Mutat. 1992. Vol. 1. N. 1. P. 24–32.

537. Godowski P.J., Leung D.W., Meacham L.R. et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol. 86. N. 20. P. 8083–8087.

538. Rosenfeld R.G. Molecular mechanisms of IGF-I deficiency // Horm. Res. 2006. Vol. 65 (Suppl. 1). P. 15–20.

539. Duquesnoy P., Sobrier M.L., Duriez B. et al. A single amino acid substitution in the exoplasmic domain of the human growth hormone (GH) receptor confers familial GH resistance (Laron syndrome) with positive GH-binding activity by abolishing receptor homodimerization // EMBO J. 1994. Vol. 13. N. 6. P. 1386–1395.

540. Woods K.A., Fraser N.C., Postel-Vinay M.C. et al. A homozygous splice site mutation affecting the intracellular domain of the growth hormone (GH) receptor resulting in Laron syndrome with elevated GH-binding protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1686–1690.

541. Silbergeld A., Dastot F., Klinger B. et al. Intronic mutation in the growth hormone (GH) receptor gene from a girl with Laron syndrome and extremely high serum GH binding protein: extended phenotypic study in a very large pedigree // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 10. N. 3. P. 265–274.

542. Kaji H., Nose O., Tajiri H. et al. Novel compound heterozygous mutations of growth hormone (GH) receptor gene in a patient with GH insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 11. P. 3705–3709.

https://t.me/medicina_free

543. Ayling R.M., Ross R., Towner P. et al. A dominant-negative mutation of the growth hormone receptor causes familial short stature // Nat. Genet. 1997. Vol. 16. N. 1. P. 13–14.
544. Iida K., Takahashi Y., Kaji H. et al. Functional characterization of truncated growth hormone (GH) receptor-(1–277) causing partial GH insensitivity syndrome with high GH-binding protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 3. P. 1011–1016.
545. Gastier J.M., Berg M.A., Vesterhus P. et al. Diverse deletions in the growth hormone receptor gene cause growth hormone insensitivity syndrome // Hum. Mutat. 2000. Vol. 16. N. 4. P. 323–333.
546. Milward A., Metherell L., Maamra M. et al. Growth hormone (GH) insensitivity syndrome due to a GH receptor truncated after Box1, resulting in isolated failure of STAT 5 signal transduction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 3. P. 1259–1266.
547. Tiulpakov A., Rubtsov P., Dedov I. et al. A novel C-terminal growth hormone receptor (GHR) mutation results in impaired GHR-STAT5 but normal STAT-3 signaling // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 1. P. 542–547.
548. Horikawa R., Hellmann P., Cella S.G. et al. Growth hormone-releasing factor (GRF) regulates expression of its own receptor // Endocrinology. 1996. Vol. 137. N. 6. P. 2642–2645.
549. Szabo M., Butz M.R., Banerjee S.A. et al. Autofeedback suppression of growth hormone (GH) secretion in transgenic mice expressing a human GH reporter targeted by tyrosine hydroxylase 5'-flanking sequences to the hypothalamus // Endocrinology. 1995. Vol. 136. N. 9. P. 4044–4048.
550. Goddard A.D., Covello R., Luoh S.M. et al. Mutations of the growth hormone receptor in children with idiopathic short stature. The growth hormone insensitivity study group // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. N. 17. P. 1093–1098.
551. Rosenfeld R.G. Broadening the growth hormone insensitivity syndrome // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 333. N. 17. P. 1145–1146.
552. Attie K.M. Mutations of the growth hormone receptor — widening the search // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1683–1685.
553. Sanchez J.E., Perera E., Baumbach L., Cleveland W.W. Growth hormone receptor mutations in children with idiopathic short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 11. P. 4079–4083.
554. Ross R.J., Esposito N., Shen X.Y. et al. A short isoform of the human growth hormone receptor functions as a dominant negative inhibitor of the full-length receptor and generates large amounts of binding protein // Mol. Endocrinol. 1997. Vol. 11. N. 3. P. 265–273.
555. Urbanek M., Russell J.E., Cooke N.E., Liebhaber S.A. Functional characterization of the alternatively spliced, placental human growth hormone receptor // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. N. 25. P. 19 025–19 032.
556. Sobrier M.L., Duquesnoy P., Duriez B. et al. Expression and binding properties of two isoforms of the human growth hormone receptor // FEBS Lett. 1993. Vol. 319. N. 1–2. P. 16–20.
557. Jorge A.A., Marchisotti F.G., Montenegro L.R. et al. Growth hormone (GH) pharmacogenetics: influence of GH receptor exon 3 retention or deletion on first-year growth response and final height in patients with severe GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 3. P. 1076–1080.
558. Pilotta A., Mella P., Filisetti M. et al. Common polymorphisms of the growth hormone (GH) receptor do not correlate with the growth response to exogenous recombinant human GH in GH-deficient children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 3. P. 1178–1180.
559. Blum W.F., Machinis K., Shavrikova E.P. et al. The growth response to growth hormone (GH) treatment in children with isolated GH deficiency is independent of the presence of the exon 3-minus isoform of the GH receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 10. P. 4171–4174.
560. Kofoed E.M., Hwa V., Little B. et al. Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. N. 12. P. 1139–1147.
561. Fang P., Kofoed E.M., Little B.M. et al. A mutant signal transducer and activator of transcription 5b, associated with growth hormone insensitivity and insulin-like growth factor-I deficiency, cannot function as a signal transducer or transcription factor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 4. P. 1526–1534.
562. Hwa V., Little B., Adiyaman P. et al. Severe growth hormone insensitivity resulting from total absence of signal transducer and activator of transcription 5b // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 7. P. 4260–4266.

https://t.me/medicina_free

563. Scaglia P.A., Martinez A.S., Feigerlova E. et al. A novel missense mutation in the SH2 domain of the STAT5B gene results in a transcriptionally inactive STAT5b associated with severe IGF-I deficiency, immune dysfunction, and lack of pulmonary disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 5. P. E830–E839.

564. Domene H.M., Bengolea S.V., Martinez A.S. et al. Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. N. 6. P. 570–577.

565. Hwa V., Haeusler G., Pratt K.L. et al. Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 5. P. 1826–1831.

566. Woods K.A., Camacho-Hubner C., Barter D. et al. Insulin-like growth factor I gene deletion causing intrauterine growth retardation and severe short stature // Acta. Paediatr. Suppl. 1997. Vol. 423. P. 39–45.

567. Camacho-Hubner C., Woods K.A., Miraki-Moud F. et al. Effects of recombinant human insulin-like growth factor I (IGF-I) therapy on the growth hormone-IGF system of a patient with a partial IGF-I gene deletion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 5. P. 1611–1616.

568. Fuqua J.S., Derr M., Rosenfeld R.G., Hwa V. Identification of a novel heterozygous IGF1 splicing mutation in a large kindred with familial short stature // Horm. Res. Paediatr. 2012. Vol. 78. N. 1. P. 59–66.

569. Batey L., Moon J.E., Yu Y. et al. A novel deletion of IGF1 in a patient with idiopathic short stature provides insight into IGF1 haploinsufficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 1. P. E153–E159.

570. Denley A., Wang C.C., McNeil K.A. et al. Structural and functional characteristics of the Val44Met insulin-like growth factor I missense mutation: correlation with effects on growth and development // Mol. Endocrinol. 2005. Vol. 19. N. 3. P. 711–721.

571. Tollefsen S.E., Heath-Monnig E., Cascieri M.A. et al. Endogenous insulin-like growth factor (IGF) binding proteins cause IGF-1 resistance in cultured fibroblasts from a patient with short stature // J. Clin. Invest. 1991. Vol. 87. N. 4. P. 1241–1250.

572. Raile K., Klammt J., Schneider A. et al. Clinical and functional characteristics of the human Arg59Ter insulin-like growth factor I receptor (IGF1R) mutation: implications for a gene dosage effect of the human IGF1R // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 6. P. 2264–2271.

573. Hattori Y., Vera J.C., Rivas C.I. et al. Decreased insulin-like growth factor I receptor expression and function in immortalized African pygmy T cells // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 6. P. 2257–2263.

574. Fang P., Cho Y.H., Derr M.A. et al. Severe short stature caused by novel compound heterozygous mutations of the insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 2. P. E243–E247.

575. Jain S., Golde D.W., Bailey R., Geffner M.E. Insulin-like growth factor-I resistance // Endocr. Rev. 1998. Vol. 19. N. 5. P. 625–646.

576. Wertheimer E., Lu S.P., Backeljauw P.F. et al. Homozygous deletion of the human insulin receptor gene results in leprechaunism // Nat. Genet. 1993. Vol. 5. N. 1. P. 71–73.

577. Siebler T., Lopaczynski W., Terry C.L. et al. Insulin-like growth factor I receptor expression and function in fibroblasts from two patients with deletion of the distal long arm of chromosome 15 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 12. P. 3447–3457.

578. Liu Y., Albertsson-Wikland K., Karlberg J. Long-term consequences of early linear growth retardation (stunting) in Swedish children // Pediatr. Res. 2000. Vol. 47. N. 4. Pt. 1. P. 475–480.

579. Zamboni G., Dufillot D., Antoniazzi F. et al. Growth hormone-binding proteins and insulin-like growth factor-binding proteins in protein-energy malnutrition, before and after nutritional rehabilitation // Pediatr. Res. 1996. Vol. 39. N. 3. P. 410–414.

580. Fazeli P.K., Klibanski A. Determinants of GH resistance in malnutrition // J. Endocrinol. 2014. Vol. 220. N. 3. P. R57–R65.

581. Beas F., Contreras I., Maccioni A., Arenas S. Growth hormone in infant malnutrition: the arginine test in marasmus and kwashiorkor // Br. J. Nutr. 1971. Vol. 26. N. 2. P. 169–175.

582. Soliman A.T., Hassan A.E., Aref M.K. et al. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation // Pediatr. Res. 1986. Vol. 20. N. 11. P. 1122–1130.
583. Scacchi M., Ida Pincelli A., Cavagnini F. Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion: the model of anorexia nervosa // Front. Neuroendocrinol. 2003. Vol. 24. N. 3. P. 200–224.
584. Altinkaynak S., Selimoglu M.A., Ertekin V., Kilicarslan B. Serum ghrelin levels in children with primary protein-energy malnutrition // Pediatr. Int. 2008. Vol. 50. N. 4. P. 429–431.
585. El-Hodhod M.A., Emam E.K., Zeitoun Y.A., El-Araby A.M. Serum ghrelin in infants with protein-energy malnutrition // Clin. Nutr. 2009. Vol. 28. N. 2. P. 173–177.
586. Dimaraki E.V., Jaffe C.A. Role of endogenous ghrelin in growth hormone secretion, appetite regulation and metabolism // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2006. Vol. 7. N. 4. P. 237–249.
587. Thissen J.P., Ketelslegers J.M., Underwood L.E. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. Endocr. Rev. 1994. Vol. 15. N. 1. P. 80–101.
588. Mayer E., Stern M. Growth failure in gastrointestinal diseases // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 6. N. 3. P. 645–663.
589. Phillips L.S. Nutrition, somatomedins, and the brain // Metabolism. 1986. Vol. 35. N. 1. P. 78–87.
590. Donovan S.M., Atilano L.C., Hintz R.L. et al. Differential regulation of the insulin-like growth factors (IGF-I and -II) and IGF binding proteins during malnutrition in the neonatal rat // Endocrinology. 1991. Vol. 129. N. 1. P. 149–157.
591. Pugliese M.T., Lifshitz F., Grad G. et al. Fear of obesity. A cause of short stature and delayed puberty // N. Engl. J. Med. 1983. Vol. 309. N. 9. P. 513–518.
592. Golden N.H., Kreitzer P., Jacobson M.S. et al. Disturbances in growth hormone secretion and action in adolescents with anorexia nervosa // J. Pediatr. 1994. Vol. 125. N. 4. P. 655–660.
593. Russell G.F. Premenarchal anorexia nervosa and its sequelae // J. Psychiatr. Res. 1985. Vol. 19. N. 2–3. P. 363–369.
594. Miller K.K., Klibanski A. Clinical review 106: amenorrheic bone loss // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 6. P. 1775–1783.
595. Postel-Vinay M.C., Saab C., Gourmelen M. Nutritional status and growth hormone-binding protein // Horm. Res. 1995. Vol. 44. N. 4. P. 177–181.
596. Counts D.R., Gwirtsman H., Carlsson L.M. et al. The effects of anorexia nervosa and refeeding on growth hormone-binding protein, the insulin-like growth factors (IGFs), and the IGF-binding proteins // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. P. 762–766.
597. Fleischman A., Brue C., Poussaint T.Y. et al. Diencephalic syndrome: a cause of failure to thrive and a model of partial growth hormone resistance // Pediatrics. 2005. Vol. 115. N. 6. P. e742–e748.
598. Preece M.A., Law C.M., Davies P.S. The growth of children with chronic paediatric disease // Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 15. N. 3. P. 453–477.
599. Savage M.O., Beattie R.M., Camacho-Hubner C. et al. Growth in Crohn's disease // Acta. Paediatr. Suppl. 1999. Vol. 88. N. 428. P. 89–92.
600. Locuratolo N., Pugliese G., Pricci F. et al. The circulating insulin-like growth factor system in children with coeliac disease: an additional marker for disease activity // Diabetes Metab. Res. Rev. 1999. Vol. 15. N. 4. P. 254–260.
601. Catassi C., Fasano A. Celiac disease as a cause of growth retardation in childhood // Curr. Opin. Pediatr. 2004. Vol. 16. N. 4. P. 445–449.
602. Auricchio S., Greco L., Troncone R. Gluten-sensitive enteropathy in childhood // Pediatr. Clin. North Am. 1988. Vol. 35. N. 1. P. 157–187.
603. Hill I.D., Dirks M.H., Liptak G.S. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005. Vol. 40. N. 1. P. 1–19.
604. Lagerqvist C., Dahlbom I., Hansson T. et al. Antigliadin immunoglobulin A best in finding celiac disease in children younger than 18 months of age // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2008. Vol. 47. N. 4. P. 428–435.
605. Zawahir S., Safta A., Fasano A. Pediatric celiac disease // Curr. Opin. Pediatr. 2009. Vol. 21. N. 5. P. 655–660.

https://t.me/medicina_free

606. Hoffenberg E.J., MacKenzie T., Barriga K.J. et al. A prospective study of the incidence of childhood celiac disease // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. N. 3. P. 308–314.
607. Hernandez M., Argente J., Navarro A. et al. Growth in malnutrition related to gastrointestinal diseases: coeliac disease // Horm. Res. 1992. Vol. 38 (Suppl. 1). P. 79–84.
608. Bode S.H., Bachmann E.H., Gudmand-Hoyer E., Jensen G.B. Stature of adult coeliac patients: no evidence for decreased attained height // Eur. J. Clin. Nutr. 1991. Vol. 45. N. 3. P. 145–149.
609. Cacciari E., Corazza G.R., Salardi S. et al. What will be the adult height of coeliac patients? // Eur. J. Pediatr. 1991. Vol. 150. N. 6. P. 407–409.
610. Shamir R., Phillip M., Levine A. Growth retardation in pediatric Crohn's disease: pathogenesis and interventions // Inflamm. Bowel Dis. 2007. Vol. 13. N. 5. P. 620–628.
611. Walters T.D., Griffiths A.M. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 6. N. 9. P. 513–523.
612. Cezard J.P., Touati G., Alberti C. et al. Growth in paediatric Crohn's disease // Horm. Res. 2002. Vol. 58 (Suppl. 1). P. 11–15.
613. Kanof M.E., Lake A.M., Bayless T.M. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease // Gastroenterology. 1988. Vol. 95. N. 6. P. 1523–1527.
614. Rosenthal S.R., Snyder J.D., Hendricks K.M., Walker W.A. Growth failure and inflammatory bowel disease: approach to treatment of a complicated adolescent problem // Pediatrics. 1983. Vol. 72. N. 4. P. 481–490.
615. Homer D.R., Grand R.J., Colodny A.H. Growth, course, and prognosis after surgery for Crohn's disease in children and adolescents // Pediatrics. 1977. Vol. 59. N. 5. P. 717–725.
616. Griffiths A.M., Nguyen P., Smith C. et al. Growth and clinical course of children with Crohn's disease // Gut. 1993. Vol. 34. N. 7. P. 939–943.
617. Soyka L.A., Fairfield W.P., Klibanski A. Clinical review 117: hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 11. P. 3951–3963.
618. Cowan F.J., Warner J.T., Dunstan F.D. et al. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia // Arch. Dis. Child. 1997. Vol. 76. N. 4. P. 325–329.
619. Kirschner B.S. Growth and development in chronic inflammatory bowel disease // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1990. Vol. 366:98–104, discussion 105.
620. Sawczenko A., Ballinger A.B., Savage M.O., Sanderson I.R. Clinical features affecting final adult height in patients with pediatric-onset Crohn's disease // Pediatrics. 2006. Vol. 118. N. 1. P. 124–129.
621. Wong S.C., Kumar P., Galloway P.J. et al. A preliminary trial of the effect of recombinant human growth hormone on short-term linear growth and glucose homeostasis in children with Crohn's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2011. Vol. 74. N. 5. P. 599–607.
622. Mauras N., George D., Evans J. et al. Growth hormone has anabolic effects in glucocorticosteroid-dependent children with inflammatory bowel disease: a pilot study // Metabolism. 2002. Vol. 51. N. 1. P. 127–135.
623. Calenda K.A., Schornagel I.L., Sadeghi-Nejad A., Grand R.J. Effect of recombinant growth hormone treatment on children with Crohn's disease and short stature: a pilot study // Inflamm. Bowel Dis. 2005. Vol. 11. N. 5. P. 435–441.
624. Wasserman D., Zemel B.S., Mulberg A.E. et al. Growth, nutritional status, body composition, and energy expenditure in prepubertal children with Alagille syndrome // J. Pediatr. 1999. Vol. 134. N. 2. P. 172–177.
625. Viner R.M., Forton J.T., Cole T.J. et al. Growth of long-term survivors of liver transplantation // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 80. N. 3. P. 235–240.
626. Bartosh S.M., Thomas S.E., Sutton M.M. et al. Linear growth after pediatric liver transplantation // J. Pediatr. 1999. Vol. 135. N. 5. P. 624–631.
627. Bucuvalas J.C., Cutfield W., Horn J. et al. Resistance to the growth-promoting and metabolic effects of growth hormone in children with chronic liver disease // J. Pediatr. 1990. Vol. 117. N. 3. P. 397–402.
628. Donaghy A., Ross R., Gimson A. et al. Growth hormone, insulinlike growth factor-1, and insulinlike growth factor binding proteins 1 and 3 in chronic liver disease // Hepatology. 1995. Vol. 21. N. 3. P. 680–688.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

629. Quirk P., Owens P., Moyse K. et al. Insulin-like growth factors I and II are reduced in plasma from growth retarded children with chronic liver disease // Growth Regul. 1994. Vol. 4. N. 1. P. 35–38.

630. Holt R.I., Jones J.S., Stone N.M. et al. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 1. P. 160–168.

631. Maghnie M., Barreca A., Ventura M. et al. Failure to increase insulin-like growth factor-I synthesis is involved in the mechanisms of growth retardation of children with inherited liver disorders // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 48. N. 6. P. 747–755.

632. Shen X.Y., Holt R.I., Miell J.P. et al. Cirrhotic liver expresses low levels of the full-length and truncated growth hormone receptors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 7. P. 2532–2538.

633. Sarna S., Sipila I., Vihervuori E. et al. Growth delay after liver transplantation in childhood: studies of underlying mechanisms // Pediatr. Res. 1995. Vol. 38. N. 3. P. 366–372.

634. Codoner-Franch P., Bernard O., Alvarez F. Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation // J. Pediatr. 1994. Vol. 124. N. 3. P. 368–373.

635. Sarna S., Sipila I., Ronnholm K. et al. Recombinant human growth hormone improves growth in children receiving glucocorticoid treatment after liver transplantation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 4. P. 1476–1482.

636. Rodeck B., Kardorff R., Melter M., Ehrich J.H. Improvement of growth after growth hormone treatment in children who undergo liver transplantation // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2000. Vol. 31. N. 3. P. 286–290.

637. Schuurmans F.M., Pulles-Heintzberger C.F., Gerver W.J. et al. Long-term growth of children with congenital heart disease: a retrospective study // Acta. Paediatr. 1998. Vol. 87. N. 12. P. 1250–1255.

638. Okoromah C.A., Ekure E.N., Lesi F.E. et al. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study // Arch. Dis. Child. 2011. Vol. 96. N. 4. P. 354–360.

639. Cheung M.M., Davis A.M., Wilkinson J.L., Weintraub R.G. Long term somatic growth after repair of tetralogy of Fallot: evidence for restoration of genetic growth potential // Heart. 2003. Vol. 89. N. 11. P. 1340–1343.

640. McLean W.C. Protein energy malnutrition / Grand R.J., Sutphen J.L., Dietz W.H. (eds). Pediatric Nutrition: Theory and Practice. Stoneham, MA: Butterworths, 1987.

641. Schuurmans F.M., Pulles-Heintzberger C.F., Gerver W.J. et al. Long-term growth of children with congenital heart disease: a retrospective study // Acta. Paediatr. 1998. Vol. 87. N. 12. P. 1250–1255.

642. Leitch C.A., Karn C.A., Ensing G.J., Denne S.C. Energy expenditure after surgical repair in children with cyanotic congenital heart disease // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. N. 3. P. 381–385.

643. Leitch C.A., Karn C.A., Peppard R.J. et al. Increased energy expenditure in infants with cyanotic congenital heart disease // J. Pediatr. 1998. Vol. 133. N. 6. P. 755–760.

644. Barton J.S., Hindmarsh P.C., Preece M.A. Serum insulin-like growth factor 1 in congenital heart disease // Arch. Dis. Child. 1996. Vol. 75. N. 2. P. 162–163.

645. Bernstein D., Jasper J.R., Rosenfeld R.G., Hintz R.L. Decreased serum insulin-like growth factor-I associated with growth failure in newborn lambs with experimental cyanotic heart disease // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 89. N. 4. P. 1128–1132.

646. Cheung M.M., Davis A.M., Wilkinson J.L., Weintraub R.G. Long term somatic growth after repair of tetralogy of Fallot: evidence for restoration of genetic growth potential // Heart. 2003. Vol. 89. N. 11. P. 1340–1343.

647. Okoromah C.A., Ekure E.N., Lesi F.E. et al. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study // Arch. Dis. Child. 2011. Vol. 96. N. 4. P. 354–360.

648. Carmona F., Hatanaka L.S., Barbieri M.A. et al. Catch-up growth in children after repair of tetralogy of Fallot // Cardiol. Young. 2012. Vol. 22. N. 5. P. 507–513.

649. Kohaut E.C. Chronic renal disease and growth in childhood // Curr. Opin. Pediatr. 1995. Vol. 7. N. 2. P. 171–175.

https://t.me/medicina_free

650. Mehls O., Blum W.F., Schaefer F. et al. Growth failure in renal disease // Baillieres Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 6. N. 3. P. 665–685.

651. Lee D.Y., Park S.K., Kim J.S. Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with nephrotic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1856–1860.

652. Kuizon B.D., Salusky I.B. Growth retardation in children with chronic renal failure // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. N. 10. P. 1680–1690.

653. Kimonis V.E., Troendle J., Rose S.R. et al. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 11. P. 3257–3261.

654. Warady B.A., Jabs K. New hormones in the therapeutic arsenal of chronic renal failure. growth hormone and erythropoietin // Pediatr. Clin. North Am. 1995. Vol. 42. N. 6. P. 1551–1577.

655. Hokken-Koelega A.C., Hackeng W.H., Stijnen T. et al. Twenty-four-hour plasma growth hormone (GH) profiles, urinary GH excretion, and plasma insulin-like growth factor-I and -II levels in prepubertal children with chronic renal insufficiency and severe growth retardation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. N. 3. P. 688–695.

656. Schaefer F., Hamill G., Stanhope R. et al. Pulsatile growth hormone secretion in peripubertal patients with chronic renal failure. Cooperative study group on pubertal development in chronic renal failure // J. Pediatr. 1991. Vol. 119. N. 4. P. 568–577.

657. Tonshoff B., Veldhuis J.D., Heinrich U., Mehls O. Deconvolution analysis of spontaneous nocturnal growth hormone secretion in prepubertal children with preterminal chronic renal failure and with end-stage renal disease // Pediatr. Res. 1995. Vol. 37. N. 1. P. 86–93.

658. Mahan J.D., Warady B.A. Consensus Committee. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement // Pediatr. Nephrol. 2006. Vol. 21. N. 7. P. 917–930.

659. Tonshoff B., Eden S., Weiser E. et al. Reduced hepatic growth hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia // Kidney Int. 1994. Vol. 45. N. 4. P. 1085–1092.

660. Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of growth hormone treatment in prepubertal children with chronic renal failure // Lancet. 1991. Vol. 338. N. 8767. P. 585–590.

661. Powell D.R., Rosenfeld R.G., Baker B.K. et al. Serum somatomedin levels in adults with chronic renal failure: the importance of measuring insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-II in acid-chromatographed uremic serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. N. 5. P. 1186–1192.

662. Blum W.F., Ranke M.B., Savage M.O., Hall K. Insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with growth hormone receptor deficiency: suggestions for new diagnostic criteria. The Kabi Pharmacia Study Group on insulin-like growth factor I treatment in growth hormone insensitivity syndromes // Acta. Paediatr. Suppl. 1992. Vol. 383. P. 125–126.

663. Roelfsema V., Clark R.G. The growth hormone and insulin-like growth factor axis: its manipulation for the benefit of growth disorders in renal failure // J. Am. Soc. Nephrol. 2001. Vol. 12. N. 6. P. 1297–1306.

664. Rabkin R., Sun D.F., Chen Y. et al. Growth hormone resistance in uremia, a role for impaired JAK/STAT signaling // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 20. N. 3. P. 313–318.

665. Rees L., Maxwell H. The hypothalamo-pituitary-growth hormone insulin-like growth factor 1 axis in children with chronic renal failure // Kidney Int Suppl. 1996. Vol. 53. P. S109–S114.

666. Blum W.F., Ranke M.B., Kietzmann K. et al. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uraemia // Pediatr. Nephrol. 1991. Vol. 5. N. 4. P. 539–544.

667. Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al. Levels of growth hormone, insulin-like growth factor-I (IGF-I) and -II, IGF-binding protein-1 and -3, and cortisol in prednisone-treated children with growth retardation after renal transplantation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. N. 4. P. 932–938.

668. Hanna J.D., Santos F., Foreman J.W. et al. Insulin-like growth factor-I gene expression in the tibial epiphyseal growth plate of growth hormone-treated uremic rats // Kidney Int. 1995. Vol. 47. N. 5. P. 1374–1382.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

669. Unterman T.G., Phillips L.S. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. N. 4. P. 618–626.

670. Allen D.B. Growth suppression by glucocorticoid therapy // Pediatr Rounds. 1995. N. 4. P. 1–5.

671. Laster M.L., Fine R.N. Growth following solid organ transplantation in childhood // Pediatr. Transplant. 2014. Vol. 18. N. 2. P. 134–141.

672. Hokken-Koelega A.C., Van Zaal M.A., de Ridder M.A. et al. Growth after renal transplantation in prepubertal children: impact of various treatment modalities // Pediatr. Res. 1994. Vol. 35. N. 3. P. 367–371.

673. Laster M.L., Fine R.N. Growth following solid organ transplantation in childhood // Pediatr. Transplant. 2014. Vol. 18. N. 2. P. 134–141.

674. Ellis D. Growth and renal function after steroid-free tacrolimus-based immunosuppression in children with renal transplants // Pediatr. Nephrol. 2000. Vol. 14. N. 7. P. 689–694.

675. Bennett E.L. Understanding growth failure in children with homozygous sickle-cell disease // J. Pediatr. Oncol. Nurs. 2011. Vol. 28. N. 2. P. 67–74.

676. Collett-Solberg P.F., Fleenor D., Schultz W.H., Ware R.E. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 20. N. 2. P. 211–218.

677. Singhal A., Thomas P., Cook R. et al. Delayed adolescent growth in homozygous sickle cell disease // Arch. Dis. Child. 1994. Vol. 71. N. 5. P. 404–408.

678. Smiley D., Dagogo-Jack S., Umpierrez G. Therapy insight: metabolic and endocrine disorders in sickle cell disease // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 4. N. 2. P. 102–109.

679. Wang W.C., Morales K.H., Scher C.D. et al. Effect of long-term transfusion on growth in children with sickle cell anemia: results of the STOP trial // J. Pediatr. 2005. Vol. 147. N. 2. P. 244–247.

680. Collett-Solberg P.F., Fleenor D., Schultz W.H., Ware R.E. Short stature in children with sickle cell anemia correlates with alterations in the IGF-I axis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 20. N. 2. P. 211–218.

681. Saka N., Sukur M., Bundak R. et al. Growth and puberty in thalassemia major // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 8. N. 3. P. 181–186.

682. Filosa A., Di Maio S., Baron I. et al. Final height and body disproportion in thalassaemic boys and girls with spontaneous or induced puberty // Acta. Paediatr. 2000. Vol. 89. N. 11. P. 1295–1301.

683. Low L.C., Kwan E.Y., Lim Y.J. et al. Growth hormone treatment of short Chinese children with beta-thalassaemia major without GH deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1995. Vol. 42. N. 4. P. 359–363.

684. DeLuca G., Maggiolini M., Bria M. et al. GH secretion in thalassemia patients with short stature // Horm. Res. 1995. Vol. 44. N. 4. P. 158–163.

685. Scacchi M., Danesi L., De Martin M. et al. Treatment with biosynthetic growth hormone of short thalassaemic patients with impaired growth hormone secretion // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1991. Vol. 35. N. 4. P. 335–339.

686. Masala A., Atzeni M.M., Alagna S. et al. Growth hormone secretion in polytransfused prepubertal patients with homozygous beta-thalassemia. effect of long-term recombinant GH (recGH) therapy // J. Endocrinol. Invest. 2003. Vol. 26. N. 7. P. 623–628.

687. Cavallo L., De Sanctis V., Cisternino M. et al. Final height in short polytransfused thalassemia major patients treated with recombinant growth hormone // J. Endocrinol. Invest. 2005. Vol. 28. N. 4. P. 363–366.

688. La Rosa C., De Sanctis V., Mangiagli A. et al. Growth hormone secretion in adult patients with thalassaemia // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 62. N. 6. P. 667–671.

689. Wajnrajch M.P., Gertner J.M., Huma Z. et al. Evaluation of growth and hormonal status in patients referred to the International Fanconi Anemia Registry // Pediatrics. 2001. Vol. 107. N. 4. P. 744–754.

690. McNair S.L., Stickler G.B. Growth in familial hypophosphatemic vitamin-D-resistant rickets // N. Engl. J. Med. 1969. Vol. 281. N. 10. P. 512–516.

691. Marsden D., Barshop B.A., Capistrano-Estrada S. et al. Anabolic effect of human growth hormone: management of inherited disorders of catabolic pathways // Biochem. Med. Metab. Biol. 1994. Vol. 52. N. 2. P. 145–154.

https://t.me/medicina_free

692. Bain M.D., Nussey S.S., Jones M., Chalmers R.A. Use of human somatotrophin in the treatment of a patient with methylmalonic aciduria // Eur. J. Pediatr. 1995. Vol. 154. N. 10. P. 850–852.
693. Crowley S., Hindmarsh P.C., Matthews D.R., Brook C.G. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma // J. Pediatr. 1995. Vol. 126. N. 2. P. 297–303.
694. Doull I.J. The effect of asthma and its treatment on growth. Arch. Dis. Child. 2004;89. N. 1. P. 60–63.
695. Russell G. Asthma and growth // Arch. Dis. Child. 1993. Vol. 69. N. 6. P. 695–698.
696. Nassif E., Weinberger M., Sherman B., Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 1987. Vol. 80. N. 4. P. 518–529.
697. Kelly H.W., Sternberg A.L., Lescher R. et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. N. 10. P. 904–912.
698. Avery M.E., Tooley W.H., Keller J.B. et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers // Pediatrics. 1987. Vol. 79. N. 1. P. 26–30.
699. Gibson A.T., Pearse R.G., Wales J.K. Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by knemometry // Arch. Dis. Child. 1993. Vol. 69 (5 Spec. No.). P. 505–509.
700. Finer N.N., Craft A., Vaucher Y.E. et al. Postnatal steroids: short-term gain, long-term pain? // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. N. 1. P. 9–13.
701. Kurzner S.I., Garg M., Bautista D.B. et al. Growth failure in infants with bronchopulmonary dysplasia: nutrition and elevated resting metabolic expenditure // Pediatrics. 1988. Vol. 81. N. 3. P. 379–384.
702. Yu V.Y., Orgill A.A., Lim S.B. et al. Growth and development of very low birthweight infants recovering from bronchopulmonary dysplasia // Arch. Dis. Child. 1983. Vol. 58. N. 10. P. 791–794.
703. Meisels S.J., Plunkett J.W., Roloff D.W. et al. Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia // Pediatrics. 1986. Vol. 77. N. 3. P. 345–352.
704. Vrlenich L.A., Bozynski M.E., Shyr Y. et al. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age // Pediatrics. 1995. Vol. 95. N. 6. P. 855–859.
705. Ross G., Lipper E.G., Auld P.A. Growth achievement of very low birth weight premature children at school age // J. Pediatr. 1990. Vol. 117 (2, Pt. 1). P. 307–309.
706. Robertson C.M., Etches P.C., Goldson E., Kyle J.M. Eight-year school performance, neurodevelopmental, and growth outcome of neonates with bronchopulmonary dysplasia: a comparative study // Pediatrics. 1992. Vol. 89. N. 3. P. 365–372.
707. Thaker V., Haagensen A.L., Carter B. et al. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. N. 6. P. CD008901.
708. Scaparrotta A., Di Pillo S., Attanasi M. et al. Growth failure in children with cystic fibrosis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 25. N. 5–6. P. 393–405.
709. Assael B.M., Casazza G., Iansa P. et al. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: a longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening // Pediatr Pulmonol. 2009. Vol. 44. N. 3. P. 209–215.
710. Patel L., Dixon M., David T.J. Growth and growth charts in cystic fibrosis // J. R. Soc. Med. 2003. Vol. 96 (Suppl. 43). P. 35–41.
711. Hardin D.S. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis — a review of published studies // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151 (Suppl. 1). P. S81–S85.
712. Laursen E.M., Juul A., Lanng S. et al. Diminished concentrations of insulin-like growth factor I in cystic fibrosis // Arch. Dis. Child. 1995. Vol. 72. N. 6. P. 494–497.
713. Lapey A., Kattwinkel J., Di Sant'Agnese P.A., Laster L. Steatorrhea and azotorrhea and their relation to growth and nutrition in adolescents and young adults with cystic fibrosis // J. Pediatr. 1974. Vol. 84. N. 3. P. 328–334.
714. Mearns M. Growth and development / Hodson E., Norman A., Batten J. (eds). Cystic Fibrosis. London: Bailliere Tindall, 1983.
715. Shepherd R.W., Holt T.L., Thomas B.J. et al. Nutritional rehabilitation in cystic fibrosis: controlled studies of effects on nutritional growth retardation, body protein turnover, and course of pulmonary disease // J. Pediatr. 1986. Vol. 109. N. 5. P. 788–794.

https://t.me/medicina_free

716. Reiter E.O., Brugman S.M., Pike J.W. et al. Vitamin D metabolites in adolescents and young adults with cystic fibrosis: effects of sun and season // J. Pediatr. 1985. Vol. 106. N. 1. P. 21–26.
717. Reiter E.O., Gerstle R.S. Cystic fibrosis in puberty and adolescence / Lerner R.M., Petersen A.C., Brooks-Gunn J. (eds). Encyclopedia of Adolescence. New York: Garland Publishing; 1991.
718. Stalvey M.S., Anbar R.D., Konstan M.W. et al. A multi-center controlled trial of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis // Pediatr Pulmonol. 2012. Vol. 47. N. 3. P. 252–263.
719. Phung O.J., Coleman C.I., Baker E.L. et al. Recombinant human growth hormone in the treatment of patients with cystic fibrosis // Pediatrics. 2010. Vol. 126. N. 5. P. e1211–e1226.
720. Zemel B.S., Jawad A.F., FitzSimmons S., Stallings V.A. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation national CF patient registry // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. N. 3. P. 374–380.
721. De Benedetti F., Alonzi T., Moretta A. et al. Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99. N. 4. P. 643–650.
722. Bazan J.F. Haemopoietic receptors and helical cytokines // Immunol Today. 1990. Vol. 11. N. 10. P. 350–354.
723. Lang C.H., Hong-Brown L., Frost R.A. Cytokine inhibition of JAK-STAT signaling: a new mechanism of growth hormone resistance // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 20. N. 3. P. 306–312.
724. McCann S.M., Lyson K., Karanth S. et al. Role of cytokines in the endocrine system. Ann. NY Acad. Sci. 1994. Vol. 741. P. 50–63.
725. Vassilopoulou-Sellin R. Endocrine effects of cytokines // Oncology (Williston Park). 1994. Vol. 8. N. 10. P. 43–49, discussion 49–50.
726. Skerry T.M. The effects of the inflammatory response on bone growth // Eur. J. Clin. Nutr. 1994. Vol. 48 (Suppl. 1). P. S190–S197, discussion S198.
727. McKinney R.E.Jr., Robertson J.W. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. Duke pediatric AIDS clinical trials unit // J. Pediatr. 1993. Vol. 123. N. 4. P. 579–582.
728. Saavedra J.M., Henderson R.A., Perman J.A. et al. Longitudinal assessment of growth in children born to mothers with human immunodeficiency virus infection // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1995. Vol. 149. N. 5. P. 497–502.
729. McKinney R.E.Jr., Wilfert C. Growth as a prognostic indicator in children with human immunodeficiency virus infection treated with zidovudine. AIDS clinical trials group protocol 043 study group // J. Pediatr. 1994. Vol. 125. N. 5. (Pt. 1). P. 728–733.
730. Gertner J.M., Kaufman F.R., Donfield S.M. et al. Delayed somatic growth and pubertal development in human immunodeficiency virus-infected hemophiliac boys: hemophilia growth and development study // J. Pediatr. 1994. Vol. 124. N. 6. P. 896–902.
731. Moye J.Jr., Rich K.C., Kalish L.A. et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. Women and infants transmission study group // J. Pediatr. 1996. Vol. 128. N. 1. P. 58–69.
732. Majaliwa E.S., Mohn A., Chiarelli F. Growth and puberty in children with HIV infection // J. Endocrinol. Invest. 2009. Vol. 32. N. 1. P. 85–90.
733. Isanaka S., Duggan C., Fawzi W.W. Patterns of postnatal growth in HIV-infected and HIV-exposed children // Nutr. Rev. 2009. Vol. 67. N. 6. P. 343–359.
734. Chantry C.J., Frederick M.M., Meyer W.A. 3rd et al. Endocrine abnormalities and impaired growth in human immunodeficiency virus-infected children // Pediatr. Infect. Dis. J. 2007. Vol. 26. N. 1. P. 53–60.
735. Hardin D.S., Rice J., Doyle M.E., Pavia A. Growth hormone improves protein catabolism and growth in prepubertal children with HIV infection // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 63. N. 3. P. 259–262.
736. Chiesa A., Gruneiro de Papendieck L., Keselman A. et al. Growth follow-up in 100 children with congenital hypothyroidism before and during treatment // J. Pediatr. Endocrinol. 1994. Vol. 7. N. 3. P. 211–217.

https://t.me/medicina_free

737. Rivkees S.A., Bode H.H., Crawford J.D. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 318. N. 10. P. 599–602.
738. Boersma B., Otten B.J., Stoelinga G.B., Wit J.M. Catch-up growth after prolonged hypothyroidism // Eur. J. Pediatr. 1996. Vol. 155. N. 5. P. 362–367.
739. Cassio A., Corrias A., Gualandi S. et al. Influence of gender and pubertal stage at diagnosis on growth outcome in childhood thyrotoxicosis: results of a collaborative study // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 64. N. 1. P. 53–57.
740. Malone J.I. Growth and sexual maturation in children with insulin-dependent diabetes mellitus // Curr. Opin. Pediatr. 1993. Vol. 5. N. 4. P. 494–498.
741. Thon A., Heinze E., Feilen K.D. et al. Development of height and weight in children with diabetes mellitus: report on two prospective multicentre studies, one cross-sectional, one longitudinal // Eur. J. Pediatr. 1992. Vol. 151. N. 4. P. 258–262.
742. Bognetti E., Riva M.C., Bonfanti R. et al. Growth changes in children and adolescents with short-term diabetes // Diabetes Care. 1998. Vol. 21. N. 8. P. 1226–1229.
743. Hjelt K., Braendholt V., Kamper J., Vestermark S. Growth in children with diabetes mellitus. the significance of metabolic control, insulin requirements and genetic factors // Dan Med Bull. 1983. Vol. 30. N. 1. P. 28–33.
744. Jackson R.L., Holland E., Chatman I.D. et al. Growth and maturation of children with insulin-dependent diabetes mellitus // Diabetes Care. 1978. Vol. 1. N. 2. P. 96–107.
745. Vanelli M., de Fanti A., Adinolfi B., Ghizzoni L. Clinical data regarding the growth of diabetic children // Horm. Res. 1992. Vol. 37 (Suppl. 3). P. 65–69.
746. Rogers D.G., Sherman L.D., Gabbay K.H. Effect of puberty on insulinlike growth factor I and HbA1 in type I diabetes // Diabetes Care. 1991. Vol. 14. N. 11. P. 1031–1035.
747. Mandell F., Berenberg W. The Mauriac syndrome // Am. J. Dis. Child. 1974. Vol. 127. N. 6. P. 900–902.
748. Menon R.K., Arslanian S., May B. et al. Diminished growth hormone-binding protein in children with insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 74. N. 4. P. 934–938.
749. Froesch E.R., Hussain M. Metabolic effects of insulin-like growth factor I with special reference to diabetes // Acta. Paediatr. Suppl. 1994. Vol. 399. P. 165–170.
750. Malone J.I., Lowitt S., Duncan J.A. et al. Hypercalciuria, hyperphosphaturia, and growth retardation in children with diabetes mellitus // Pediatrics. 1986. Vol. 78. N. 2. P. 298–304.
751. Clayton K.L., Holly J.M., Carlsson L.M. et al. Loss of the normal relationships between growth hormone, growth hormone-binding protein and insulin-like growth factor-I in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1994. Vol. 41. N. 4. P. 517–524.
752. Bereket A., Lang C.H., Blethen S.L. et al. Effect of insulin on the insulin-like growth factor system in children with new-onset insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 4. P. 1312–1317.
753. Rudolf M.C., Sherwin R.S., Markowitz R. et al. Effect of intensive insulin treatment on linear growth in the young diabetic patient // J. Pediatr. 1982. Vol. 101. N. 3. P. 333–339.
754. Munoz M.T., Barrios V., Pozo J., Argente J. Insulin-like growth factor I, its binding proteins 1 and 3, and growth hormone-binding protein in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: clinical implications // Pediatr. Res. 1996. Vol. 39. N. 6. P. 992–998.
755. Bereket A., Lang C.H., Wilson T.A. Alterations in the growth hormone-insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus // Horm. Metab. Res. 1999. Vol. 31. N. 2–3. P. 172–181.
756. Dunger D.B. Insulin and insulin-like growth factors in diabetes mellitus // Arch. Dis. Child. 1995. Vol. 72. N. 6. P. 469–471.
757. Suikkari A.M., Koivisto V.A., Rutanen E.M. et al. Insulin regulates the serum levels of low molecular weight insulin-like growth factor-binding protein // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66. N. 2. P. 266–272.
758. Batch J.A., Baxter R.C., Werther G. Abnormal regulation of insulin-like growth factor binding proteins in adolescents with insulin-dependent diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. N. 5. P. 964–968.
759. Winter R.J., Phillips L.S., Klein M.N. et al. Somatomedin activity and diabetic control in children with insulin-dependent diabetes // Diabetes. 1979. Vol. 28. N. 10. P. 952–954.

https://t.me/medicina_free

760. Clarson D., Daneman D., Ehrlich R.M. The relation of metabolic control to growth and pubertal development in children with insulin-dependent diabetes // Diabetes Res. 1985. Vol. 2. P. 237–241.
761. Du Caju M.V., Rooman R.P., op de Beeck L. Longitudinal data on growth and final height in diabetic children // Pediatr. Res. 1995. Vol. 38. N. 4. P. 607–611.
762. Tamborlane W.V., Hintz R.L., Bergman M. et al. Insulin-infusion-pump treatment of diabetes: influence of improved metabolic control on plasma somatomedin levels // N. Engl. J. Med. 1981. Vol. 305. N. 6. P. 303–307.
763. Reid I.R. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1989. Vol. 30. N. 1. P. 83–103.
764. Giustina A., Bussi A.R., Jacobello C., Wehrenberg W.B. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH-releasing hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 1. P. 122–129.
765. Allen D.B., Goldberg B.D. Stimulation of collagen synthesis and linear growth by growth hormone in glucocorticoid-treated children // Pediatrics. 1992. Vol. 89. N. 3. P. 416–421.
766. Schatz M., Dudl J., Zeiger R.S. et al. Osteoporosis in corticosteroid-treated asthmatic patients: clinical correlates // Allergy Proc. 1993. Vol. 14. N. 5. P. 341–345.
767. Kerrebijn K.F., de Kroon J.P. Effect of height of corticosteroid therapy in asthmatic children // Arch. Dis. Child. 1968. Vol. 43. N. 231. P. 556–561.
768. Mosier H.D.Jr., Smith F.G.Jr., Schultz M.A. Failure of catch-up growth after Cushing's syndrome in childhood // Am. J. Dis. Child. 1972. Vol. 124. N. 2. P. 251–253.
769. Leong G.M., Mercado-Asis L.B., Reynolds J.C. et al. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth, and puberty: a report of an identical adolescent twin pair // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1905–1911.
770. Reimer L.G., Morris H.G., Ellis E.F. Growth of asthmatic children during treatment with alternate-day steroids // J. Allergy Clin. Immunol. 1975. Vol. 55. N. 4. P. 224–231.
771. Lai H.C., FitzSimmons S.C., Allen D.B. et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. N. 12. P. 851–859.
772. Sharek P.J., Bergman D.A. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis // Pediatrics. 2000. Vol. 106. N. 1. P. E8.
773. Allen D.B., Julius J.R., Breen T.J., Attie K.M. Treatment of glucocorticoid-induced growth suppression with growth hormone. National cooperative growth study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 8. P. 2824–2829.
774. Rivkees S.A., Danon M., Herrin J. Prednisone dose limitation of growth hormone treatment of steroid-induced growth failure // J. Pediatr. 1994. Vol. 125. N. 2. P. 322–325.
775. Horber F.F., Haymond M.W. Human growth hormone prevents the protein catabolic side effects of prednisone in humans // J. Clin. Invest. 1990. Vol. 86. N. 1. P. 265–272.
776. Mauras N., Beaufrere B. Recombinant human insulin-like growth factor-I enhances whole body protein anabolism and significantly diminishes the protein catabolic effects of prednisone in humans without a diabetogenic effect // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 3. P. 869–874.
777. Lebrethon M.C., Grossman A.B., Afshar F. et al. Linear growth and final height after treatment for Cushing's disease in childhood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 9. P. 3262–3265.
778. Schwindinger W.F., Levine M.A. Albright hereditary osteodystrophy // Endocrinologist. 1994. Vol. 4. P. 17–27.
779. Long D.N., McGuire S., Levine M.A. et al. Body mass index differences in pseudohypoparathyroidism type 1a versus pseudopseudohypoparathyroidism may implicate paternal imprinting of galpha(s) in the development of human obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 3. P. 1073–1079.
780. Germain-Lee E.L. Short stature, obesity, and growth hormone deficiency in pseudohypoparathyroidism type 1a // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2006. Vol. 3 (Suppl. 2). P. 318–327.
781. Mantovani G., Maghnie M., Weber G. et al. Growth hormone-releasing hormone resistance in pseudohypoparathyroidism type Ia: new evidence for imprinting of the gs alpha gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 9. P. 4070–4074.

https://t.me/medicina_free

782. Mantovani G., Bondioni S., Linglart A. et al. Genetic analysis and evaluation of resistance to thyrotropin and growth hormone-releasing hormone in pseudohypoparathyroidism type Ib // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 9. P. 3738–3742.

783. Plagge A., Kelsey G., Germain-Lee E.L. Physiological functions of the imprinted gnas locus and its protein variants galpha(s) and XLalpha(s) in human and mouse // J. Endocrinol. 2008. Vol. 196. N. 2. P. 193–214.

784. Mantovani G., Ferrante E., Giavoli C. et al. Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 11. P. 5011–5017.

785. Minamitani K., Takahashi Y., Minagawa M. et al. Difference in height associated with a translation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene // Pediatr. Res. 1998. Vol. 44. N. 5. P. 628–632.

786. Lorentzon M., Lorentzon R., Nordstrom P. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with birth height, growth to adolescence, and adult stature in healthy Caucasian men: a cross-sectional and longitudinal study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 4. P. 1666–1670.

787. Suarez F., Zeghoud F., Rossignol C. et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and sex-dependent growth during the first two years of life // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 9. P. 2966–2970.

788. Kanan R.M., Varanasi S.S., Francis R.M. et al. Vitamin D receptor gene start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in healthy male subjects // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2000. Vol. 53. N. 1. P. 93–98.

789. Arai H., Miyamoto K., Taketani Y. et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women // J. Bone Miner. Res. 1997. Vol. 12. N. 6. P. 915–921.

790. Suarez F., Rossignol C., Garabedian M. Interactive effect of estradiol and vitamin D receptor gene polymorphisms as a possible determinant of growth in male and female infants // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 10. P. 3563–3568.

791. Alonso M., Segura C., Dieguez C. et al. High affinity binding sites to the vitamin D receptor DNA binding domain in the human growth hormone promoter // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000. Vol. 247. P. 882–887.

792. Cho H.Y., Lee B.H., Kang J.H. et al. A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children // Pediatr. Res. 2005. Vol. 58. N. 2. P. 329–333.

793. Liao E. FGF23 associated bone diseases // Front. Med. 2013. Vol. 7. N. 1. P. 65–80.

794. Makitie O., Doria A., Kooh S.W. et al. Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 8. P. 3591–3597.

795. Chan J.C. Renal hypophosphatemic rickets — a review // Int. J. Pediatr. Nephrol. 1982. Vol. 3. N. 4. P. 305–310.

796. Petersen D.J., Boniface A.M., Schranck F.W. et al. X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy // J. Bone Miner. Res. 1992. Vol. 7. N. 6. P. 583–597.

797. Balsan S., Tieder M. Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height // J. Pediatr. 1990. Vol. 116. N. 3. P. 365–371.

798. Jasper H., Cassinelli H. Growth hormone and insulin-like growth factor I plasma levels in patients with hypophosphatemic rickets // J. Pediatr. Endocrinol. 1993. Vol. 6. N. 2. P. 179–184.

799. Saggese G., Baroncelli G.I., Bertelloni S., Perri G. Growth hormone secretion in poorly growing children with renal hypophosphataemic rickets // Eur. J. Pediatr. 1994. Vol. 153. N. 8. P. 548–555.

800. Bistritzer T., Chalew S.A., Hanukoglu A. et al. Does growth hormone influence the severity of phosphopenic rickets? // Eur. J. Pediatr. 1990. Vol. 150. N. 1. P. 26–29.

801. Wilson D.M. Growth hormone and hypophosphatemic rickets // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 (Suppl. 2). P. 993–998.

802. Wilson D.M., Lee P.D., Morris A.H. et al. Growth hormone therapy in hypophosphatemic rickets // Am. J. Dis. Child. 1991. Vol. 145. N. 10. P. 1165–1170.

https://t.me/medicina_free

803. Baroncelli G.I., Bertelloni S., Ceccarelli C., Saggese G. Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. N. 2. P. 236–243.

804. Huiming Y., Chaomin W. Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. N. 1. P. CD004447.

805. Haffner D., Nissel R., Wuhl E., Mehls O. Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets // Pediatrics. 2004. Vol. 113. N. 6. P. e593–e596.

806. Hall C.M. International Nosology and Classification of Constitutional Disorders of Bone (2001) // Am. J. Med. Genet. 2002. Vol. 113. N. 1. P. 65–77.

807. Hecht J.T., Bodensteiner J.B., Butler I.J. Neurologic manifestations of achondroplasia // Handb. Clin. Neurol. 2014. Vol. 119. P. 551–563.

808. Wickman S., Sipila I., Ankarberg-Lindgren C. et al. A specific aromatase inhibitor and potential increase in adult height in boys with delayed puberty: a randomised controlled trial // Lancet. 2001. Vol. 357. N. 9270. P. 1743–1748.

809. Mauras N., Gonzalez de Pijem L., Hsiang H.Y. et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 3. P. 823–831.

810. Vajo Z., Francomano C.A., Wilkin D.J. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 23–39.

811. Hero M., Makitie O., Kroger H. et al. Impact of aromatase inhibitor therapy on bone turnover, cortical bone growth and vertebral morphology in pre- and peripubertal boys with idiopathic short stature // Horm. Res. 2009. Vol. 71. N. 5. P. 290–297.

812. Ramaswami U., Rumsby G., Hindmarsh P.C., Brook C.G. Genotype and phenotype in hypochondroplasia // J. Pediatr. 1998. Vol. 133. N. 1. P. 99–102.

813. Ross J.L., Kowal K., Quigley C.A. et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri–Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome // J. Pediatr. 2005. Vol. 147. N. 4. P. 499–507.

814. Marchini A., Marttila T., Winter A. et al. The short stature homeodomain protein SHOX induces cellular growth arrest and apoptosis and is expressed in human growth plate chondrocytes // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. N. 35. P. 37 103–37 114.

815. Bartels C.F., Bukulmez H., Padayatti P. et al. Mutations in the transmembrane natriuretic peptide receptor NPR-B impair skeletal growth and cause acromesomelic dysplasia, type maroteaux // Am. J. Hum. Genet. 2004. Vol. 75. N. 1. P. 27–34.

816. Olney R.C., Bukulmez H., Bartels C.F. et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) are associated with short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 4. P. 1229–1232.

817. Anneren G., Tuvemo T., Gustafsson J. Growth hormone therapy in young children with Down syndrome and a clinical comparison of Down and Prader–Willi syndromes // Growth Horm. IGF Res. 2000. Vol. 10 (Suppl. B). P. S87–S91.

818. Annerén G., Tuvemo T., Carlsson-Skwirut C. et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 80. N. 4. P. 334–338.

819. Rosenfeld R.G., Grumbach M.M. Turner Syndrome. New York: Marcel Dekker, 1990.

820. Turner syndrome: growth promoting therapies. Proceedings of a Workshop on Turner Syndrome. Amsterdam: Excerpta Medica, 1991.

821. Basic and clinical approach to Turner syndrome. Proceedings of the 3rd International Symposium on Turner Syndrome. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993.

822. Rochiccioli P., David M., Malpuech G. et al. Study of final height in Turner's syndrome: ethnic and genetic influences // Acta. Paediatr. 1994. Vol. 83. N. 3. P. 305–308.

823. Nilsson K.O., Albertsson-Wikland K., Alm J. et al. Improved final height in girls with Turner's syndrome treated with growth hormone and oxandrolone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 2. P. 635–640.

https://t.me/medicina_free

824. Rosenfeld R.G., Attie K.M., Frane J. et al. Growth hormone therapy of Turner's syndrome: beneficial effect on adult height // J. Pediatr. 1998. Vol. 132. N. 2. P. 319–324.
825. Brook C.G., Gasser T., Werder E.A. et al. Height correlations between parents and mature offspring in normal subjects and in subjects with Turner's and Klinefelter's and other syndromes // Ann. Hum. Biol. 1977. Vol. 4. N. 1. P. 17–22.
826. Massa G., Vanderschueren-Lodeweyckx M., Malvaux P. Linear growth in patients with Turner syndrome: influence of spontaneous puberty and parental height // Eur. J. Pediatr. 1990. Vol. 149. N. 4. P. 246–250.
827. Ranke M.B., Pfluger H., Rosendahl W. et al. Turner syndrome: spontaneous growth in 150 cases and review of the literature // Eur. J. Pediatr. 1983. Vol. 141. N. 2. P. 81–88.
828. Davenport M.L., Punyasavatsut N., Gunther D. et al. Turner syndrome: a pattern of early growth failure // Acta. Paediatr. Suppl. 1999. Vol. 88. N. 433. P. 118–121.
829. Davenport M.L., Punyasavatsut N., Stewart P.W. et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome // Horm. Res. 2002. Vol. 57. N. 5–6. P. 157–164.
830. Even L., Cohen A., Marbach N. et al. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. N. 4. P. 460–464.
831. Blaschke R.J., Rappold G.A. SHOX: Growth, Leri–Weill and Turner syndromes // Trends Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 11. N. 6. P. 227–230.
832. Ross J.L., Scott C.Jr., Marttila P. et al. Phenotypes associated with SHOX deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 12. P. 5674–5680.
833. Ross J.L., Long L.M., Loriaux D.L., Cutler G.B. Jr. Growth hormone secretory dynamics in Turner syndrome // J. Pediatr. 1985. Vol. 106. N. 2. P. 202–206.
834. Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al. Normalization of height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment: results of a randomized dose-response trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 12. P. 4607–4612.
835. Saenger P. Growth-promoting strategies in Turner's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 12. P. 4345–4348.
836. Collins E., Turner G. The Noonan syndrome — a review of the clinical and genetic features of 27 cases // J. Pediatr. 1973. Vol. 83. N. 6. P. 941–950.
837. Kelnar C.J. Growth hormone therapy in Noonan syndrome // Horm. Res. 2000. Vol. 53 (Suppl. 1). P. 77–81.
838. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. Noonan syndrome // Lancet. 2013. Vol. 381. N. 9863. P. 333–342.
839. Zenker M. Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders // Horm. Res. 2009. Vol. 72 (Suppl. 2). P. 57–63.
840. Patton M.A. Noonan syndrome: a review // Growth Genet Horm. 1994. Vol. 10. P. 1–3.
841. Ranke M.B., Heidemann P., Knupfer C. et al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases // Eur. J. Pediatr. 1988. Vol. 148. N. 3. P. 220–227.
842. Witt D.R., Keena B.A., Hall J.G., Allanson J.E. Growth curves for height in Noonan syndrome // Clin Genet. 1986. Vol. 30. N. 3. P. 150–153.
843. Bernardini S., Spadoni G.L., Cianfarani S. et al. Growth hormone secretion in Noonan's syndrome // J. Pediatr. Endocrinol. 1991. Vol. 4. P. 217–221.
844. Ferreira L.V., Souza S.A., Arnhold I.J. et al. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5156–5160.
845. Binder G., Neuer K., Ranke M.B., Wittekindt N.E. PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5377–5381.
846. Limal J.M., Parfait B., Cabrol S. et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 1. P. 300–306.
847. Bray G.A., Dahms W.T., Swerdloff R.S. et al. The Prader–Willi syndrome: a study of 40 patients and a review of the literature // Medicine (Baltimore). 1983. Vol. 62. N. 2. P. 59–80.
848. Jones .KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1988.

https://t.me/medicina_free

849. Saenger P., Czernichow P., Hughes I., Reiter E.O. Small for gestational age: short stature and beyond // Endocr. Rev. 2007. Vol. 28. N. 2. P. 219–251.
850. Lepercq J., Mahieu-Caputo D. Diagnosis and management of intrauterine growth retardation // Horm. Res. 1998. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 14–19.
851. Seminara S., Rapisardi G., La Cauza F. et al. Catch-up growth in short-at-birth NICU graduates // Horm. Res. 2000. Vol. 53. N. 3. P. 139–143.
852. Leger J., Limoni C., Collin D., Czernichow P. Prediction factors in the determination of final height in subjects born small for gestational age // Pediatr. Res. 1998. Vol. 43. N. 6. P. 808–812.
853. Rappaport R. Fetal growth / Bertrand J., Rappaport R., Sizonenko P.C. (eds). Pediatric Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1993.
854. Smith G.C., Smith M.F., McNay M.B. et al. First-trimester growth and the risk of low birth weight // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 339. P. 1817–1822.
855. Patterson R.M., Pouliot M.R. Neonatal morphometrics and perinatal outcome: who is growth retarded? // Am. J. Obstet. Gynecol. 1987. Vol. 157. N. 3. P. 691–693.
856. Campbell S., Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation // Br. J. Obstet. Gynaecol. 1977. Vol. 84. N. 3. P. 165–174.
857. Hindmarsh P.C., Geary M.P., Rodeck C.H. et al. Intrauterine growth and its relationship to size and shape at birth // Pediatr. Res. 2002. Vol. 52. N. 2. P. 263–268.
858. Vik T., Markestad T., Ahlsten G. et al. Body proportions and early neonatal morbidity in small-for-gestational-age infants of successive births // Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1997. Vol. 165. P. 76–81.
859. Gluckman P.D., Gunn A.J., Wray A. et al. Congenital idiopathic growth hormone deficiency associated with prenatal and early postnatal growth failure. The international board of the Kabi Pharmacia International Growth Study // J. Pediatr. 1992. Vol. 121. N. 6. P. 920–923.
860. DeLuca F., Bernasconi S., Blandino A. et al. Auxological, clinical, and neuroradiological findings in infants with early onset growth hormone deficiency // Acta. Paediatr. Scand. 1995. Vol. 84. P. 561–565.
861. Hattersley A.T., Beards F., Ballantyne E. et al. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight // Nat. Genet. 1998. Vol. 19. N. 3. P. 268–270.
862. Warshaw J.B. Intrauterine growth restriction revisited // Growth Genet Horm. 1992. Vol. 8. P. 5–8.
863. Vaessen N., Janssen J.A., Heutink P. et al. Association between genetic variation in the gene for insulin-like growth factor-I and low birthweight // Lancet. 2002. Vol. 359. N. 9311. P. 1036–1037.
864. Arends N., Johnston L., Hokken-Koelega A. et al. Polymorphism in the IGF-I gene: clinical relevance for short children born small for gestational age (SGA) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 6. P. 2720.
865. De Zegher F., Kimpen J., Raus J., Vanderschueren-Lodeweyckx M. Hypersomatotropism in the dysmature infant at term and preterm birth // Biol. Neonate. 1990. Vol. 58. N. 4. P. 188–191.
866. Spencer J.A., Chang T.C., Jones J. et al. Third trimester fetal growth and umbilical venous blood concentrations of IGF-1, IGFBP-1, and growth hormone at term // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal. Ed. 1995. Vol. 73. N. 2. P. F87–F90.
867. Leger J., Oury J.F., Noel M. et al. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation // Pediatr. Res. 1996. Vol. 40. N. 1. P. 94–100.
868. Cianfarani S., Germani D., Rossi L. et al. IGF-I and IGF-binding protein-1 are related to cortisol in human cord blood // Eur. J. Endocrinol. 1998. Vol. 138. N. 5. P. 524–529.
869. Cance-Rouzaud A., Laborie S., Bieth E. et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-3 are regulated differently in small-for-gestational-age and appropriate-for-gestational-age neonates // Biol Neonate. 1998. Vol. 73. N. 6. P. 347–355.
870. Wollmann H.A., Ranke M.B. GH treatment in neonates // Acta. Paediatr. 1996. Vol. 85. N. 4. P. 398–400.

https://t.me/medicina_free

871. Van Toledo-Eppinga L., Houdijk E.C., Cranendonk A. et al. Effects of recombinant human growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded preterm newborn infant on growth, body composition and energy expenditure // Acta. Paediatr. 1996. Vol. 85. N. 4. P. 476–481.

872. Leger J., Noel M., Limal J.M., Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. II. Serum growth hormone, insulin-like growth factor (IGF) I, and IGF-binding protein 3 levels in children with intrauterine growth retardation compared with normal control subjects: prospective study from birth to two years of age. Study group of IUGR // Pediatr. Res. 1996. Vol. 40. N. 1. P. 101–107.

873. Boguszewski M., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 9. P. 2599–2606.

874. Ackland F.M., Stanhope R., Eyre C. et al. Physiological growth hormone secretion in children with short stature and intra-uterine growth retardation // Horm. Res. 1988. Vol. 30. N. 6. P. 241–245.

875. De Waal W.J., Hokken-Koelega A.C., Stijnen T. et al. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. The Dutch working group on growth hormone // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1994. Vol. 41. N. 5. P. 621–630.

876. Ibanez L., Dimartino-Nardi J., Potau N., Saenger P. Premature adrenarche — normal variant or forerunner of adult disease? // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. N. 6. P. 671–696.

877. Varvarigou A.A. Intrauterine growth restriction as a potential risk factor for disease onset in adulthood // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 23. N. 3. P. 215–224.

878. Osmond C., Barker D.J. Fetal, infant, and childhood growth are predictors of coronary heart disease, diabetes, and hypertension in adult men and women // Environ Health Perspect. 2000. Vol. 108 (Suppl. 3). P. 545–553.

879. Langley-Evans S.C., McMullen S. Developmental origins of adult disease // Med. Princ. Pract. 2010. Vol. 19. N. 2. P. 87–98.

880. Hofman P.L., Cutfield W.S., Robinson E.M. et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 2. P. 402–406.

881. Russell A. A syndrome of intra-uterine dwarfism recognizable at birth with cranio-facial dysostosis, disproportionately short arms, and other anomalies (5 examples) // Proc. R. Soc. Med. 1954. Vol. 47. N. 12. P. 1040–1044.

882. Silver H.K. Asymmetry, short stature, and variations in sexual development. A syndrome of congenital malformations // Am. J. Dis. Child. 1964. Vol. 107. P. 495–515.

883. Wakeling E.L. Silver–Russell syndrome // Arch. Dis. Child. 2011. Vol. 96. N. 12. P. 1156–1161.

884. Angehrn V., Zachmann M., Prader A. Silver–Russell syndrome. Observations in 20 patients // Helv. Paediatr. Acta. 1979. Vol. 34. N. 4. P. 297–308.

885. Davies P.S., Valley R., Preece M.A. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver–Russell syndrome // Arch. Dis. Child. 1988. Vol. 63. N. 2. P. 130–135.

886. Saal H.M., Pagon R.A., Pepin M.G. Reevaluation of Russell–Silver syndrome // J. Pediatr. 1985. Vol. 107. N. 5. P. 733–737.

887. Albertsson-Wikland K., Boguszewski M., Karlberg J. Children born small-for-gestational age: postnatal growth and hormonal status // Horm. Res. 1998. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 7–13

888. Monk D., Wakeling E.L., Proud V. et al. Duplication of 7p11.2–p13, including GRB10, in Silver–Russell syndrome // Am. J. Hum. Genet. 2000. Vol. 66. N. 1. P. 36–46.

889. Miyoshi N., Kuroiwa Y., Kohda T. et al. Identification of the Meg1/ Grb10 imprinted gene on mouse proximal chromosome 11, a candidate for the Silver–Russell syndrome gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998. Vol. 95. N. 3. P. 1102–1107.

890. Eggermann T., Meyer E., Obermann C. et al. Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver–Russell syndrome? // J. Med. Genet. 2005. Vol. 42. N. 5. P. e26.

891. Gicquel C., Rossignol S., Cabrol S. et al. Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver–Russell syndrome // Nat. Genet. 2005. Vol. 37. N. 9. P. 1003–1007.

892. Binder G., Seidel A.K., Weber K. et al. IGF-II serum levels are normal in children with Silver–Russell syndrome who frequently carry epimutations at the IGF2 locus // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 11. P. 4709–4712.

https://t.me/medicina_free

893. Edwards L.E., Alton I.R., Barrada M.I., Hakanson E.Y. Pregnancy in the underweight woman. Course, outcome, and growth patterns of the infant // Am. J. Obstet. Gynecol. 1979. Vol. 135. N. 3. P. 297–302.

894. Patra J., Bakker R., Irving H. et al. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA) — a systematic review and meta-analyses // BJOG. 2011. Vol. 118. N. 12. P. 1411–1421.

895. Zuckerman B., Frank D.A., Hingson R. et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. N. 12. P. 762–768.

896. Abel E.L. Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring // Hum Biol. 1980. Vol. 52. N. 4. P. 593–625.

897. Hall K., Enberg G., Hellem E. et al. Somatomedin levels in pregnancy: longitudinal study in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984. Vol. 59. N. 4. P. 587–594.

897. Hall K., Enberg G., Hellem E. et al. Somatomedin levels in pregnancy: longitudinal study in healthy subjects and patients with growth hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984. Vol. 59. N. 4. P. 587–594.

899. Hasegawa T., Hasegawa Y., Takada M., Tsuchiya Y. The free form of insulin-like growth factor I increases in circulation during normal human pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 11. P. 3284–3286.

900. Verhaeghe J., Bougoussa M., Van Herck E. et al. Placental growth hormone and IGF-I in a pregnant woman with pit-1 deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2000. Vol. 53. N. 5. P. 645–647.

901. Li Y., Behringer R.R. Esx1 is an X-chromosome-imprinted regulator of placental development and fetal growth // Nat. Genet. 1998. Vol. 20. N. 3. P. 309–311.

902. Li Y., Lemaire P., Behringer R.R. Esx1, a novel X chromosome-linked homeobox gene expressed in mouse extraembryonic tissues and male germ cells // Dev. Biol. 1997. Vol. 188. N. 1. P. 85–95.

903. Fohn L.E., Behringer R.R. ESX1L, a novel X chromosome-linked human homeobox gene expressed in the placenta and testis // Genomics. 2001. Vol. 74. N. 1. P. 105–108.

904. Sotos J.F., Cutler E.A., Dodre P. Cerebral gigantism // Am. J. Dis. Child. 1977. Vol. 131. N. 6. P. 625–627.

905. Wit J.M., Beemer F.A., Barth P.G. et al. Cerebral gigantism (Sotos syndrome). Compiled data of 22 cases. Analysis of clinical features, growth and plasma somatomedin // Eur. J. Pediatr. 1985. Vol. 144. N. 2. P. 131–140.

906. Agwu J.C., Shaw N.J., Kirk J. et al. Growth in Sotos syndrome // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 80. N. 4. P. 339–342.

907. Waggoner D.J., Raca G., Welch K. et al. NSD1 analysis for Sotos syndrome: insights and perspectives from the clinical laboratory // Genet Med. 2005. Vol. 7. N. 8. P. 524–533.

908. Sotelo-Avila C., Gonzalez-Crussi F., Starling K.A. Wilms' tumor in a patient with an incomplete form of Beckwith–Wiedemann syndrome // Pediatrics. 1980. Vol. 66. N. 1. P. 121–123.

909. Elliott M., Bayly R., Cole T. et al. Clinical features and natural history of Beckwith–Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases // Clin Genet. 1994. Vol. 46. N. 2. P. 168–174.

910. Weng E.Y., Moeschler J.B., Graham J.M. Jr. Longitudinal observations on 15 children with Wiedemann–Beckwith syndrome // Am. J. Med. Genet. 1995. Vol. 56. N. 4. P. 366–373.

911. Kubota T., Saitoh S., Matsumoto T. et al. Excess functional copy of allele at chromosomal region 11p15 may cause Wiedemann–Beckwith (EMG) syndrome. Am. J. Med. Genet. 1994. Vol. 49. N. 4. P. 378–383.

912. Prawitt D., Enklaar T., Gartner-Rupprecht B. et al. Microdeletion and IGF2 loss of imprinting in a cascade causing Beckwith–Wiedemann syndrome with Wilms' tumor // Nat. Genet. 2005. Vol. 37. N. 8. P. 785–786, author reply 786–787.

913. Poole R.L., Leith D.J., Docherty L.E. et al. Beckwith–Wiedemann syndrome caused by maternally inherited mutation of an OCT-binding motif in the IGF2/H19-imprinting control region, ICR1 // Eur. J. Hum. Genet. 2012. Vol. 20. N. 2. P. 240–243.

914. Brannan C.I., Bartolomei M.S. Mechanisms of genomic imprinting // Curr. Opin. Genet. Dev. 1999. Vol. 9. N. 2. P. 164–170.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

915. Reik W., Constancia M., Dean W. et al. IGF2 imprinting in development and disease // Int. J. Dev. Biol. 2000. Vol. 44. N. 1. P. 145–150.
916. Morison I.M., Becroft D.M., Taniguchi T. et al. Somatic overgrowth associated with overexpression of insulin-like growth factor II // Nat Med. 1996. Vol. 2. N. 3. P. 311–316.
917. Cano-Gauci D.F., Song H.H., Yang H. et al. Glypican-3-deficient mice exhibit developmental overgrowth and some of the abnormalities typical of Simpson–Golabi–Behmel syndrome // J. Cell. Biol. 1999. Vol. 146. N. 1. P. 255–264.
918. Veugelers M., Cat B.D., Muyldermans S.Y. et al. Mutational analysis of the GPC3/GPC4 glypican gene cluster on Xq26 in patients with Simpson–Golabi–Behmel syndrome: identification of loss-of-function mutations in the GPC3 gene // Hum. Mol. Genet. 2000. Vol. 9. N. 9. P. 1321–1328.
919. Joss E.E., Temperli R., Mullis P.E. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods // Arch. Dis. Child. 1992. Vol. 67. N. 11. P. 1357–1362.
920. Tauber M., Pienkowski C., Rochiccioli P. Growth hormone secretion in children and adolescents with familial tall stature // Eur. J. Pediatr. 1994. Vol. 153. N. 5. P. 311–316.
921. Elias L.L., Huebner A., Metherell L.A. et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2000. Vol. 53. N. 4. P. 423–430.
922. Ogata T., Kosho T., Wakui K. et al. Short stature homeobox-containing gene duplication on the der(X) chromosome in a female with 45,X/46,X, der(X), gonadal dysgenesis, and tall stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 8. P. 2927–2930.
923. Nakamura Y., Suehiro Y., Sugino N. et al. A case of 46,X,der(X) (pter → q21::P21 → pter) with gonadal dysgenesis, tall stature, and endometriosis // Fertil. Steril. 2001. Vol. 75. N. 6. P. 1224–1225.
924. Ogata T., Matsuo N. Sex chromosome aberrations and stature: deduction of the principal factors involved in the determination of adult height // Hum. Genet. 1993. Vol. 91. N. 6. P. 551–562.
925. Morishima A., Grumbach M.M., Ito Y. et al. A syndrome of female pseudohermaphrodism. Hypergonadotropic hypogonadism and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450arom) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78:1287.
926. Forbes G.B. Nutrition and growth // J. Pediatr. 1977. Vol. 91. N. 1. P. 40–42.
927. Ong K.K., Ahmed M.L., Emmett P.M. et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study // BMJ. 2000. Vol. 320. N. 7240. P. 967–971.
928. Cole T.J. The secular trend in human physical growth: a biological view // Econ. Hum. Biol. 2003. Vol. 1. N. 2. P. 161–168.
929. Spence H.J., Trias E.P., Raiti S. Acromegaly in a 9-and-one-half-year-old boy. Pituitary function studies before and after surgery // Am. J. Dis. Child. 1972. Vol. 123. N. 5. P. 504–506.
930. AvRuskin T.W., Sau K., Tang S., Juan C. Childhood acromegaly: successful therapy with conventional radiation and effects of chlorpromazine on growth hormone and prolactin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973. Vol. 37. N. 3. P. 380–388.
931. DeMajo S.F., Onativia A. Acromegaly and gigantism in a boy: comparison with three overgrown non-acromegalic children // Pediatrics. 1960. Vol. 57. P. 382–390.
932. Lefkowitz R.J. G proteins in medicine // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. N. 3. P. 186–187.
933. Lightner E.S., Winter J.S. Treatment of juvenile acromegaly with bromocriptine // J. Pediatr. 1981. Vol. 98. N. 3. P. 494–496.
934. Geffner M.E., Nagel R.A., Dietrich R.B., Kaplan S.A. Treatment of acromegaly with a somatostatin analog in a patient with McCune-Albright syndrome // J. Pediatr. 1987. Vol. 111. N. 5. P. 740–743.
935. Hoffman W.H., Perrin J.C., Halac E. et al. Acromegalic gigantism and tuberous sclerosis // J. Pediatr. 1978. Vol. 93. N. 3. P. 478–480.
936. Daughaday W.H. Extreme gigantism. Analysis of growth velocity and occurrence of severe peripheral neuropathy and neuropathic arthropathy (Charcot joints) // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 297. N. 23. P. 1267–1269.
937. Hindmarsh P.C., Brook C.G. Auxological and biochemical assessment of short stature // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1988. Vol. 343. P. 73–76.
938. Voss L.D., Wilkin T.J., Bailey B.J., Betts P.R. The reliability of height and height velocity in the assessment of growth (the Wessex growth study) // Arch. Dis. Child. 1991. Vol. 66. N. 7. P. 833–837.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

939. Mayer M., Schmitt K., Kapelari K. et al. Spontaneous growth in growth hormone deficiency from birth until 7 years of age: development of disease-specific growth curves // Horm. Res. Paediatr. 2010. Vol. 74. N. 2. P. 136–144.

940. Rudman D., Davis T., Priest J.H. et al. Prevalence of growth hormone deficiency in children with cleft lip or palate // J. Pediatr. 1978. Vol. 93. N. 3. P. 378–382.

941. Pandian R., Nakamoto J.M. Rational use of the laboratory for childhood and adult growth hormone deficiency // Clin. Lab. Med. 2004. Vol. 24. N. 1. P. 141–174.

942. Akin F., Yaylali G.F., Turgut S., Kaptanoglu B. Growth hormone/insulin-like growth factor axis in patients with subclinical thyroid dysfunction // Growth Horm. IGF Res. 2009. Vol. 19. N. 3. P. 252–255.

943. Purandare A., Co Ng L., Godil M. et al. Effect of hypothyroidism and its treatment on the IGF system in infants and children // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 16. N. 1. P. 35–42.

944. Greulich W.W., Pyle S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.

945. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Cameron N. et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). New York: Academic Press, 1983.

946. Tanner J.M., Oshman D., Lindgren G. et al. Reliability and validity of computer-assisted estimates of Tanner–Whitehouse skeletal maturity (CASAS): comparison with the manual method // Horm. Res. 1994. Vol. 42. N. 6. P. 288–294.

947. Van Teunenbroek A., De Waal W., Roks A. et al. Computer-aided skeletal age scores in healthy children, girls with Turner syndrome, and in children with constitutionally tall stature // Pediatr. Res. 1996. Vol. 39. N. 2. P. 360–367.

948. Roche A.F., Davila G.H., Eyman S.L. A comparison between Greulich–Pyle and Tanner–Whitehouse assessments of skeletal maturity // Radiology. 1971. Vol. 98. N. 2. P. 273–280.

949. Bayley N., Pinneau S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich–Pyle hand standards // J. Pediatr. 1952. Vol. 40. N. 4. P. 423–441.

950. Roche A.F., Wainer H., Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature // Pediatrics. 1975. Vol. 56. N. 6. P. 1027–1033.

951. Khamis H.J., Roche A.F. Predicting adult stature without using skeletal age: the Khamis–Roche method // Pediatrics. 1994. Vol. 94. N. 4 (Pt. 1). P. 504–507.

952. Oerter K.E., Manasco P., Barnes K.M. et al. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. N. 6. P. 1235–1240.

953. Growth Hormone Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 11. P. 3990–3993.

954. Martinez A.S., Domene H.M., Ropelato M.G. et al. Estrogen priming effect on growth hormone (GH) provocative test: a useful tool for the diagnosis of GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 11. P. 4168–4172.

955. Baxter R.C., Axiak S., Raison R.L. Monoclonal antibody against human somatomedin-C/insulin-like growth factor-I // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982. Vol. 54. N. 2. P. 474–476.

956. Cianfarani S., Liguori A., Boemi S. et al. Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 11. P. 6028–6034.

957. Cianfarani S., Boemi S., Spagnoli A. et al. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1995. Vol. 43. N. 1. P. 43–47.

958. Cianfarani S., Liguori A., Germani D. IGF-I and IGFBP-3 assessment in the management of childhood onset growth hormone deficiency // Endocr. Dev. 2005. Vol. 9. P. 66–75.

959. Rosenfeld R.G., Wilson D.M., Lee P.D., Hintz R.L. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation // J. Pediatr. 1986. Vol. 109. N. 3. P. 428–433.

960. Cianfarani S., Tondinelli T., Spadoni G.L. et al. Height velocity and IGF-I assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2002. Vol. 57. N. 2. P. 161–167.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

961. Juul A., Skakkebaek N.E. Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 // J. Pediatr. 1997. Vol. 130. N. 2. P. 197–204.

962. Clemmons D.R. Commercial assays available for insulin-like growth factor I and their use in diagnosing growth hormone deficiency // Horm. Res. 2001. Vol. 55 (Suppl. 2). P. 73–79.

963. Milani D., Carmichael J.D., Welkowitz J. et al. Variability and reliability of single serum IGF-I measurements: impact on determining predictability of risk ratios in disease development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 5. P. 2271–2274.

964. Rosenfeld R.G., Gargosky S.E. Assays for insulin-like growth factors and their binding proteins: practicalities and pitfalls // J. Pediatr. 1996. Vol. 128. N. 5 (Pt. 2). P. S52–S57.

965. Daughaday W.H., Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II. peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations // Endocr. Rev. 1989. Vol. 10. N. 1. P. 68–91.

966. Furlanetto R.W., Underwood L.E., Van Wyk J.J., D'Ercole A.J. Estimation of somatomedin-C levels in normals and patients with pituitary disease by radioimmunoassay // J. Clin. Invest. 1977. Vol. 60. N. 3. P. 648–657.

967. Zapf J., Walter H., Froesch E.R. Radioimmunological determination of insulinlike growth factors I and II in normal subjects and in patients with growth disorders and extrapancreatic tumor hypoglycemia // J. Clin. Invest. 1981. Vol. 68. N. 5. P. 1321–1330.

968. Daughaday W.H., Kapadia M., Mariz I. Serum somatomedin binding proteins: physiologic significance and interference in radioligand assay // J. Lab. Clin. Med. 1986. Vol. 109. P. 355–363.

969. Horner J.M., Liu F., Hintz R.L. Comparison of [^{125}I]somatomedin A and [^{125}I]somatomedin C radioreceptor assays for somatomedin peptide content in whole and acid-chromatographed plasma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 47. N. 6. P. 1287–1295.

970. Daughaday W.H., Mariz I.K., Blethen S.L. Inhibition of access of bound somatomedin to membrane receptor and immunobinding sites: a comparison of radioreceptor and radioimmunoassay of somatomedin in native and acid-ethanol-extracted serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51. N. 4. P. 781–788.

971. Bang P., Eriksson U., Sara V. et al. Comparison of acid ethanol extraction and acid gel filtration prior to IGF-I and IGF-II radioimmunoassays: improvement of determinations in acid ethanol extracts by the use of truncated IGF-I as radioligand // Acta. Endocrinol. (Copenh.). 1991. Vol. 124. N. 6. P. 620–629.

972. Khosravi M.J., Diamandi A., Mistry J., Lee P.D. Noncompetitive ELISA for human serum insulin-like growth factor-I // Clin. Chem. 1996. Vol. 42. N. 8 (Pt. 1). P. 1147–1154.

973. Gluckman P.D., Johnson-Barrett J.J., Butler J.H. et al. Studies of insulin-like growth factor -I and -II by specific radioligand assays in umbilical cord blood // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1983. Vol. 19. N. 3. P. 405–413.

974. Bang P., Ahlsen M., Berg U., Carlsson-Skwirut C. Free insulin-like growth factor I: are we hunting a ghost? // Horm. Res. 2001. Vol. 55 (Suppl. 2). P. 84–93.

975. Gargosky S.E., Pham H.M., Wilson K.F. et al. Measurement and characterization of insulin-like growth factor binding protein-3 in human biological fluids: discrepancies between radioimmunoassay and ligand blotting // Endocrinology. 1992. Vol. 131. N. 6. P. 3051–3060.

976. Baxter R.C., Martin J.L. Radioimmunoassay of growth hormone-dependent insulinlike growth factor binding protein in human plasma // J. Clin. Invest. 1986. Vol. 78. N. 6. P. 1504–1512.

977. Hasegawa Y., Hasegawa T., Aso T. et al. Usefulness and limitation of measurement of insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP- 3) for diagnosis of growth hormone deficiency // Endocrinol. Jpn. 1992. Vol. 39. N. 6. P. 585–591.

978. Rikken B., van Doorn J., Ringeling A. et al. Plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein-3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency // Horm. Res. 1998. Vol. 50. N. 3. P. 166–176.

979. Rosenfeld R.G., Albertsson-Wikland K., Cassorla F. et al. Diagnostic controversy: the diagnosis of childhood growth hormone deficiency revisited // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 5. P. 1532–1540.

https://t.me/medicina_free

980. Frasier S.D. A review of growth hormone stimulation tests in children // Pediatrics. 1974. Vol. 53. P. 929–937.

981. Celniker A.C., Chen A.B., Wert R.M.Jr., Sherman B.M. Variability in the quantitation of circulating growth hormone using commercial immunoassays // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 68. N. 2. P. 469–476.

982. Amed S., Delvin E., Hamilton J. Variation in growth hormone immunoassays in clinical practice in Canada // Horm. Res. 2008. Vol. 69. N. 5. P. 290–294.

983. Muller A., Scholz M., Blankenstein O. et al. Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment // Clin. Chem. Lab. Med. 2011. Vol. 49. N. 7. P. 1135–1142.

984. Gandrud L.M., Wilson D.M. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? // Growth Horm. IGF Res. 2004. Vol. 14. N. 3. P. 185–194.

985. Reiter E.O., Martha P.M.Jr. Pharmacological testing of growth hormone secretion // Horm. Res. 1990. Vol. 33. N. 2–4. P. 121–126, discussion 126–127.

986. Kaplan S.L., Abrams C.A., Bell J.J. et al. Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation // Pediatr. Res. 1968. Vol. 2. N. 1. P. 43–63.

987. Grumbach M.M., Bin-Abbas B.S., Kaplan S.L. The growth hormone cascade: progress and long-term results of growth hormone treatment in growth hormone deficiency // Horm. Res. 1998. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 41–57.

988. Guyda H.J. Growth hormone testing and the short child // Pediatr. Res. 2000. Vol. 48. N. 5. P. 579–580.

989. Guyda H.J. Four decades of growth hormone therapy for short children: what have we achieved? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999;84. N. 12. P. 4307–4316.

990. Corneli G., Di Somma C., Prodam F. et al. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-I levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 157. N. 6. P. 701–708.

991. Ghigo E., Bellone J., Aimaretti G. et al. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 9. P. 3323–3327.

992. Maghnie M., Cavigioli F., Tinelli C. et al. GHRH plus arginine in the diagnosis of acquired GH deficiency of childhood-onset // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 6. P. 2740–2744.

993. Tillmann V., Buckler J.M., Kibirige M.S. et al. Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 2. P. 531–535.

994. Marin G., Domene H.M., Barnes K.M. et al. The effects of estrogen priming and puberty on the growth hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. N. 2. P. 537–541.

995. Slover R.H., Klingensmith G.J., Gotlin R.W., Radcliffe J. A comparison of clonidine and standard provocative agents of growth hormone // Am. J. Dis. Child. 1984. Vol. 138. N. 3. P. 314–317.

996. Loche S., Cappa M., Ghigo E. et al. Growth hormone response to oral clonidine test in normal and short children // J. Endocrinol. Invest. 1993. Vol. 16. N. 11. P. 899–902.

997. Nwosu B.U., Coco M., Jones J. et al. Short stature with normal growth hormone stimulation testing: lack of evidence for partial growth hormone deficiency or insensitivity // Horm. Res. 2004. Vol. 62. N. 2. P. 97–102.

998. Smyczynska J., Lewinski A., Hilczer M. et al. Partial growth hormone deficiency (GHD) in children has more similarities to idiopathic short stature than to severe GHD // Endokrynol. Pol. 2007. Vol. 58. N. 3. P. 182–187.

999. Mauras N., Blizzard R.M., Link K. et al. Augmentation of growth hormone secretion during puberty: evidence for a pulse amplitude-modulated phenomenon // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1987. Vol. 64. N. 3. P. 596–601.

1000. Coutant R., de Casson F.B., Rouleau S. et al. Divergent effect of endogenous and exogenous sex steroids on the insulin-like growth factor I response to growth hormone in short normal adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 12. P. 6185–6192.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

1001. Chalew S.A., Udoff L.C., Hanukoglu A. et al. The effect of testosterone therapy on spontaneous growth hormone secretion in boys with constitutional delay // Am. J. Dis. Child. 1988. Vol. 142. N. 12. P. 1345–1348.
1002. Moll G.W.Jr., Rosenfield R.L., Fang V.S. Administration of low-dose estrogen rapidly and directly stimulates growth hormone production // Am. J. Dis. Child. 1986. Vol. 140. N. 2. P. 124–127.
1003. Gourmelen M., Pham-Huu-Trung M.T., Girard F. Transient partial hGH deficiency in prepubertal children with delay of growth // Pediatr. Res. 1979. Vol. 13. N. 4 (Pt. 1). P. 221–224.
1004. Lippe B., Wong S.L., Kaplan S.A. Simultaneous assessment of growth hormone and ACTH reserve in children pretreated with diethylstilbestrol // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971. Vol. 33. N. 6. P. 949–956.
1005. Gonc E.N., Kandemir N., Ozon A., Alikasifoglu A. Final heights of boys with normal growth hormone responses to provocative tests following priming // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 21. N. 10. P. 963–971.
1006. Iranmanesh A., Lizarralde G., Veldhuis J.D. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in healthy men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. N. 5. P. 1081–1088.
1007. Bonert V.S., Elashoff J.D., Barnett P., Melmed S. Body mass index determines evoked growth hormone (GH) responsiveness in normal healthy male subjects: diagnostic caveat for adult GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 7. P. 3397–3401.
1008. Williams T., Berelowitz M., Joffe S.N. et al. Impaired growth hormone responses to growth hormone-releasing factor in obesity. A pituitary defect reversed with weight reduction // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 311. N. 22. P. 1403–1407.
1009. Misra M., Bredella M.A., Tsai P. et al. Lower growth hormone and higher cortisol are associated with greater visceral adiposity, intramyocellular lipids, and insulin resistance in overweight girls // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 295. N. 2. P. E385–E392.
1010. Argente J., Caballo N., Barrios V. et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in prepubertal children with exogenous obesity: effect of short- and long-term weight reduction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 2076–2083.
1011. Stanley T.L., Levitsky L.L., Grinspoon S.K., Misra M. Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 12. P. 4875–4881.
1012. Shah A., Stanhope R., Matthew D. Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood // BMJ. 1992. Vol. 304. N. 6820. P. 173–174.
1013. Bercu B.B., Shulman D., Root A.W., Spiliotis B.E. Growth hormone (GH) provocative testing frequently does not reflect endogenous GH secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. N. 3. P. 709–716.
1014. Spiliotis B.E., August G.P., Hung W. et al. Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature // JAMA. 1984. Vol. 251. N. 17. P. 2223–2230.
1015. Zadik Z., Chalew S.A., Raiti S., Kowarski A.A. Do short children secrete insufficient growth hormone? // Pediatrics. 1985. Vol. 76. N. 3. P. 355–360.
1016. Zadik Z., Chalew S.A., Gilula Z., Kowarski A.A. Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. N. 5. P. 1127–1130.
1017. Tassoni P., Cacciari E., Cau M. et al. Variability of growth hormone response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. N. 1. P. 230–234.
1018. Donaldson D.L., Hollowell J.G., Pan F.P. et al. Growth hormone secretory profiles: variation on consecutive nights // J. Pediatr. 1989. Vol. 115. N. 1. P. 51–56.
1019. Rose S.R., Ross J.L., Uriarte M. et al. The advantage of measuring stimulated as compared with spontaneous growth hormone levels in the diagnosis of growth hormone deficiency // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. N. 4. P. 201–207.
1020. Lanes R. Diagnostic limitations of spontaneous growth hormone measurements in normally growing prepubertal children // Am. J. Dis. Child. 1989. Vol. 143. N. 11. P. 1284–1286.

https://t.me/medicina_free

1021. Martha P.M.Jr., Rogol A.D, Veldhuis J.D. et al. Alterations in the pulsatile properties of circulating growth hormone concentrations during puberty in boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 69. N. 3. P. 563–570.

1022. Blum W.F., Cotterill A.M., Postel-Vinay M.C. et al. Improvement of diagnostic criteria in growth hormone insensitivity syndrome: solutions and pitfalls. Pharmacia study group on insulin-like growth factor I treatment in growth hormone insensitivity syndromes // Acta. Paediatr. Suppl. 1994. Vol. 399. P. 117–124.

1023. Buckway C.K., Guevara-Aguirre J., Pratt K.L. et al. The IGF-I generation test revisited: a marker of GH sensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 11. P. 5176–5183.

1024. Rosenfeld R.G., Buckway C., Selva K. et al. Insulin-like growth factor (IGF) parameters and tools for efficacy: the IGF-I generation test in children // Horm. Res. 2004. Vol. 62 (Suppl. 1). P. 37–43.

1025. Buckway C.K., Selva K.A., Burren C.P. et al. IGF generation in short stature // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 15 (Suppl. 5). P. 1453–1454.

1026. Cornblath M., Parker M.L., Reisner S.H. et al. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1965. Vol. 25. P. 209–218.

1027. Hawkes C.P., Grimberg A. Measuring growth hormone and insulin-like growth factor-I in infants: what is normal? // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2013. Vol. 11. N. 2. P. 126–146.

1028. Shimano S., Suzuki S., Nagashima K. et al. Growth hormone responses to growth hormone releasing factor in neonates // Biol Neonate. 1985. Vol. 47. N. 6. P. 367–370.

1029. Bhala A., Harris M., Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in critically ill infants // J. Pediatr. Endocrinol. 1998. Vol. 11. P. 451–459.

1030. Stubberfield T.G., Byrne G.C., Jones T.W. Growth and growth hormone secretion after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. 18-gy versus 24-gy cranial irradiation // J. Pediatr. Hematol. Oncol. 1995. Vol. 17. N. 2. P. 167–171.

1031. Wit J.M., Clayton P.E., Rogol A.D. et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation //Growth Horm. IGF Res. 2008. Vol. 18. N. 2. P. 89–110.

1032. Clayton P.E., Shalet S.M., Price D.A., Addison G.M. Growth and growth hormone responses to oxandrolone in boys with constitutional delay of growth and puberty (CDGP) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1988. Vol. 29. N. 2. P. 123–130.

1033. Sedlmeyer I.L., Hirschhorn J.N., Palmert M.R. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 12. P. 5581–5586.

1034. Blethen S.L., Gaines S., Weldon V. Comparison of predicted and adult heights in short boys: effect of androgen therapy // Pediatr. Res. 1984. Vol. 18. N. 5. P. 467–469.

1035. Volta C., Ghizzoni L., Buono T. et al. Final height in a group of untreated children with constitutional growth delay // Helv. Paediatr. Acta. 1988. Vol. 43. N. 3. P. 171–176.

1036. Eastman C.J., Lazarus L., Stuart M.C., Casey J.H. The effect of puberty on growth hormone secretion in boys with short stature and delayed adolescence // Aust. NZJ Med. 1971. Vol. 1. N. 2. P. 154–159.

1037. Martha P.M.Jr., Reiter E.O. Pubertal growth and growth hormone secretion // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1991. Vol. 20. N. 1. P. 165–182.

1038. Deller J.J.Jr., Boulis M.W., Harriss W.E. et al. Growth hormone response patterns to sex hormone administration in growth retardation // Am. J. Med. Sci. 1970. Vol. 259. N. 4. P. 292–297.

1039. Rose S.R., Municchi G., Barnes K.M., Cutler G.B. Jr. Overnight growth hormone concentrations are usually normal in pubertal children with idiopathic short stature — a clinical research center study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 3. P. 1063–1068.

1040. Kaplowitz P.B. Diagnostic value of testosterone therapy in boys with delayed puberty // Am. J. Dis. Child. 1989. Vol. 143. N. 1. P. 116–120.

1041. Horan M., Millar D.S., Hedderich J. et al. Human growth hormone 1 (GH1) gene expression: complex haplotype-dependent influence of polymorphic variation in the proximal promoter and locus control region // Hum. Mutat. 2003. Vol. 21. N. 4. P. 408–423.

1042. Attie K.M., Carlsson L.M., Rundle A.C., Sherman B.M. Evidence for partial growth hormone insensitivity among patients with idiopathic short stature. The National Cooperative Growth Study // J. Pediatr. 1995. Vol. 127. N. 2. P. 244–250.

https://t.me/medicina_free

1043. Carlsson L.M., Attie K.M., Compton P.G. et al. Reduced concentration of serum growth hormone-binding protein in children with idiopathic short stature. National Cooperative Growth Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. N. 6. P. 1325–1330.
1044. Davila N., Moreira-Andres M., Alcaniz J., Barcelo B. Serum growth hormone-binding protein is decreased in prepubertal children with idiopathic short stature // J. Endocrinol. Invest. 1996. Vol. 19. N. 6. P. 348–352.
1045. Rosenfeld R.G. The molecular basis of idiopathic short stature // Growth Horm. IGF Res. 2005. Vol. 15 (Suppl. A). P. S3–S5.
1046. Krajewska-Siuda E., Malecka-Tendera E., Krajewski-Siuda K. Are short boys with constitutional delay of growth and puberty candidates for rGH therapy according to FDA recommendations? // Horm. Res. 2006. Vol. 65. N. 4. P. 192–196.
1047. Rosenfeld R.G., Northcraft G.B., Hintz R.L. A prospective, randomized study of testosterone treatment of constitutional delay of growth and development in male adolescents // Pediatrics. 1982. Vol. 69. N. 6. P. 681–687.
1048. Blizzard R.M., Hindmarsh P.C., Stanhope R. Oxandrolone therapy: 25 years experience // Growth Genet. Horm. 1991. Vol. 7. P. 1–6.
1049. Buyukgebiz A., Hindmarsh P.C., Brook C.G. Treatment of constitutional delay of growth and puberty with oxandrolone compared with growth hormone // Arch. Dis. Child. 1990. Vol. 65. N. 4. P. 448–449.
1050. Joss E.E., Schmidt H.A., Zuppinger K.A. Oxandrolone in constitutionally delayed growth, a longitudinal study up to final height // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1989. Vol. 69. N. 6. P. 1109–1115.
1051. Marti-Henneberg C., Niirianen A.K., Rappaport R. Oxandrolone treatment of constitutional short stature in boys during adolescence: effect on linear growth, bone age, pubic hair, and testicular development // J. Pediatr. 1975. Vol. 86. N. 5. P. 783–788.
1052. Stanhope R., Buchanan C.R., Fenn G.C., Preece M.A. Double blind placebo controlled trial of low dose oxandrolone in the treatment of boys with constitutional delay of growth and puberty // Arch. Dis. Child. 1988. Vol. 63. N. 5. P. 501–505.
1053. Wilson D.M., McCauley E., Brown D.R., Dudley R. Oxandrolone therapy in constitutionally delayed growth and puberty. Bio-technology general corporation cooperative study group // Pediatrics. 1995. Vol. 96. N. 6. P. 1095–1100.
1054. Tse W.Y., Buyukgebiz A., Hindmarsh P.C. et al. Long-term outcome of oxandrolone treatment in boys with constitutional delay of growth and puberty // J. Pediatr. 1990. Vol. 117. N. 4. P. 588–591.
1055. Papadimitriou A., Wacharasindhu S., Pearl K. et al. Treatment of constitutional growth delay in prepubertal boys with a prolonged course of low dose oxandrolone // Arch. Dis. Child. 1991. Vol. 66. N. 7. P. 841–843.
1056. Hochberg Z., Korman S. Oxandrolone therapy for short stature // Pediatr. Endocrinol. (Isr.). 1987. Vol. . N. 2. P. 115–120.
1057. Link K., Blizzard R.M., Evans W.S. et al. The effect of androgens on the pulsatile release and the twenty-four-hour mean concentration of growth hormone in peripubertal males // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 62. N. 1. P. 159–164.
1058. Malhotra A., Poon E., Tse W.Y. et al. The effects of oxandrolone on the growth hormone and gonadal axes in boys with constitutional delay of growth and puberty // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1993. Vol. 38. N. 4. P. 393–398.
1059. Kulin H.E., Reiter E.O. Managing the patient with delay in puberty development // Endocrinologist. 1992. Vol. 2. P. 231–239.
1060. Richman R.A., Kirsch L.R. Testosterone treatment in adolescent boys with constitutional delay in growth and development // N. Engl. J. Med. 1988. Vol. 319. N. 24. P. 1563–1567.
1061. Keenan B.S., Richards G.E., Ponder S.W. et al. Androgen-stimulated pubertal growth: the effects of testosterone and dihydrotestosterone on growth hormone and insulin-like growth factor-I in the treatment of short stature and delayed puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. N. 4. P. 996–1001.
1062. Metzger D.L., Kerrigan J.R. Estrogen receptor blockade with tamoxifen diminishes growth hormone secretion in boys: evidence for a stimulatory role of endogenous estrogens during male adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. N. 2. P. 513–518.

https://t.me/medicina_free

1063. Metzger D.L., Kerrigan J.R. Androgen receptor blockade with flutamide enhances growth hormone secretion in late pubertal males: evidence for independent actions of estrogen and androgen // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. N. 5. P. 1147–1152.

1064. Wilson D.M., Kei J., Hintz R.L., Rosenfeld R.G. Effects of testosterone therapy for pubertal delay // Am. J. Dis. Child. 1988. Vol. 142. N. 1. P. 96–99.

1065. Wang C., Swerdloff R.S., Iranmanesh A. et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength, and body composition parameters in hypogonadal men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 8. P. 2839–2853.

1066. Stephen M.D., Jehaimi C.T., Brosnan P.G., Yafi M. Sexual precocity in a 2-year-old boy caused by indirect exposure to testosterone cream // Endocr Pract. 2008. Vol. 14. N. 8. P. 1027–1030.

1067. Franklin S.L., Geffner M.E. Precocious puberty secondary to topical testosterone exposure // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 16. N. 1. P. 107–110.

1068. Yu Y.M., Punyasavatsu N., Elder D., D'Ercole A.J. Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone // Pediatrics. 1999. Vol. 104. N. 2. P. e23.

1069. Hintz R.L., Attie K.M., Baptista J., Roche A. Effect of growth hormone treatment on adult height of children with idiopathic short stature. Genentech Collaborative Group // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. N. 7. P. 502–507.

1070. Leschek E.W., Rose S.R., Yanovski J.A. et al. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 7. P. 3140–3148.

1071. Wit J.M., Reiter E.O., Ross J.L. et al. Idiopathic short stature: management and growth hormone treatment // Growth Horm. IGF Res. 2008. Vol. 18. N. 2. P. 111–135.

1072. Zucchini S., Wasniewska M., Cisternino M. et al. Adult height in children with short stature and idiopathic delayed puberty after different management // Eur. J. Pediatr. 2008. Vol. 167. N. 6. P. 677–681.

1073. Hero M., Wickman S., Dunkel L. Treatment with the aromatase inhibitor letrozole during adolescence increases near-final height in boys with constitutional delay of puberty // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 64. N. 5. P. 510–513.

1074. Kaplan S.L., Underwood L.E., August G.P. et al. Clinical studies with recombinant-DNA-derived methionyl human growth hormone in growth hormone deficient children // Lancet. 1986. Vol. 1. N. 8483. P. 697–700.

1075. Underwood L.E., Moore W.V. Antibodies to growth hormone: measurement and meaning // Growth Genet. Horm. 1987. Vol. 3. P. 1–3.

1076. Bristow A.F., Jespersen A.M. The second international standard for somatropin (recombinant DNA-derived human growth hormone): preparation and calibration in an international collaborative study // Biologicals. 2001. Vol. 29. N. 2. P. 97–106.

1077. Marx W., Simpson M.E., Evans H.M. Bioassay of growth hormone at anterior pituitary // Endocrinology. 1942. Vol. 30. P. 1–10.

1078. Wilhelmi A.E. Measurement: bioassay / Berson S.A., Yalow R.S. (eds). Peptide Hormones: Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology. New York: North-Holland Publishing, 1973.

1079. Binder G., Benz M.R., Elmlinger M. et al. Reduced human growth hormone (hGH) bioactivity without a defect of the GH-1 gene in three patients with rhGH responsive growth failure // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 51. N. 1. P. 89–95.

1080. Wit J.M., Kamp G.A., Rikken B. Spontaneous growth and response to growth hormone treatment in children with growth hormone deficiency and idiopathic short stature // Pediatr. Res. 1996. Vol. 39. N. 2. P. 295–302.

1081. Ranke M.B. A note on adults with growth hormone deficiency // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1987. Vol. 331. P. 80–82.

1082. Blizzard R.M. Growth hormone as a therapeutic agent // Growth Genet Horm. 2005. Vol. 21. P. 49–54.

1083. Frasier S.D. Human pituitary growth hormone (hGH) therapy in growth hormone deficiency // Endocr. Rev. 1983. Vol. 4. N. 2. P. 155–170.

1084. Frasier S.D., Costin G., Lippe B.M. et al. A dose-response curve for human growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1981. Vol. 53. N. 6. P. 1213–1217.

https://t.me/medicina_free

1085. Tintner R., Brown P., Hedley-Whyte E.T. et al. Neuropathologic verification of Creutzfeldt-Jakob disease in the exhumed American recipient of human pituitary growth hormone: epidemiologic and pathogenetic implications // Neurology. 1986. Vol. 36. N. 7. P. 932–936.
1086. Hintz R.L. The prismatic case of Creutzfeldt–Jakob disease associated with pituitary growth hormone treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 8. P. 2298–2301.
1087. Brown P., Brandel J.P., Sato T. et al. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease, final assessment // Emerg Infect Dis. 2012. Vol. 18. N. 6. P. 901–907.
1088. Rosenfeld R.G., Aggarwal B.B., Hintz R.L., Dollar L.A. Recombinant DNA-derived methionyl human growth hormone is similar in membrane binding properties to human pituitary growth hormone // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1982. Vol. 106. N. 1. P. 202–209.
1089. Hintz R.L., Rosenfeld R.G., Wilson D.M. et al. Biosynthetic methionyl human growth hormones is biologically active in adult man // Lancet. 1982. Vol. 1. N. 8284. P. 1276–1279.
1090. Wilson T.A., Rose S.R., Cohen P. et al. Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the Lawson Wilkins Pediatric Endocrinology Society Drug and Therapeutics Committee // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. N. 4. P. 415–421.
1091. Ranke M.B., Lindberg A., Chatelain P. et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS international board. Kabi Pharmacia International Growth Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 4. P. 1174–1183.
1092. MacGillivray M.H., Baptista J., Johanson A. Outcome of a four-year randomized study of daily versus three times weekly somatropin treatment in prepubertal naive growth hormone-deficient children. Genentech study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1806–1809.
1093. Wilson D.M., Baker B., Hintz R.L., Rosenfeld R.G. Subcutaneous versus intramuscular growth hormone therapy: growth and acute somatomedin response // Pediatrics. 1985. Vol. 76. N. 3. P. 361–364.
1094. Martha P.M. Jr, Reiter E.O., Davila N. et al. The role of body mass in the response to growth hormone therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. N. 6. P. 1470–1473.
1095. Martha P.M.Jr., Reiter E.O., Davila N. et al. Serum growth hormone (GH)-binding protein/receptor: an important determinant of GH responsiveness // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1992. Vol. 75. N. 6. P. 1464–1469.
1096. Price D.A., Ranke M.B. Final height following growth hormone treatment / Ranke M.B., Gunnarsson R. (eds). Progress in Growth Hormone Therapy: 5 Years of KIGS. Mannheim, Germany: J&J Verlag, 1994.
1097. Land C., Blum W.F., Stabrey A., Schoenau E. Seasonality of growth response to GH therapy in prepubertal children with idiopathic growth hormone deficiency // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. N. 5. P. 727–733.
1098. Cohen P., Bright G.M., Rogol A.D. et al. Effects of dose and gender on the growth and growth factor response to GH in GH-deficient children: implications for efficacy and safety // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 1. P. 90–98.
1099. Cohen P., Rogol A.D., Howard C. et al. IGF-based dosing of growth hormone accelerates the growth velocity of children with growth hormone deficiency (GHD) and idiopathic short stature // Horm. Res. 2005. Vol. 64 (Suppl. 1). P. 48.
1100. Wikland K.A., Kristrom B., Rosberg S. et al. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities // Pediatr. Res. 2000. Vol. 48. N. 4. P. 475–484.
1101. Huet F., Carel J.C., Nivelon J.L., Chaussain J.L. Long-term results of GH therapy in GH-deficient children treated before 1 year of age // Eur. J. Endocrinol. 1999. Vol. 140. N. 1. P. 29–34.
1102. Boersma B., Rikken B., Wit J.M. Catch-up growth in early treated patients with growth hormone deficiency. Dutch growth hormone working group // Arch. Dis. Child. 1995. Vol. 72. N. 5. P. 427–431.
1103. Rappaport R., Mugnier E., Limoni C. et al. A 5-year prospective study of growth hormone (GH)-deficient children treated with GH before the age of 3 years. French Serono Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 2. P. 452–456.
1104. De Luca F., Maghnie M., Arrigo T. et al. Final height outcome of growth hormone-deficient patients treated since less than five years of age // Acta. Paediatr. 1996. Vol. 85. N. 10. P. 1167–1171.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

1105. Carel J.C., Huet F., Chaussain J.L. Treatment of growth hormone deficiency in very young children // Horm. Res. 2003. Vol. 60 (Suppl. 1). P. 10–17.
1106. Ranke M.B., Lindberg A., Albertsson-Wikland K. et al. Increased response, but lower responsiveness, to growth hormone (GH) in very young children (aged 0–3 years) with idiopathic GH deficiency: analysis of data from KIGS // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 4. P. 1966–1971.
1107. MacGillivray M.H., Blethen S.L., Buchlis J.G. et al. Current dosing of growth hormone in children with growth hormone deficiency: how physiologic? // Pediatrics. 1998. Vol. 102. N. 2 (Pt. 3). P. 527–530.
1108. Westphal O., Lindberg A., Swedish KIGS National Board. Final height in Swedish children with idiopathic growth hormone deficiency enrolled in KIGS treated optimally with growth hormone // Acta. Paediatr. 2008. Vol. 97. N. 12. P. 1698–1706.
1109. Birnbacher R., Riedl S., Frisch H. Long-term treatment in children with hypopituitarism: pubertal development and final height // Horm. Res. 1998. Vol. 49. N. 2. P. 80–85.
1110. Cutfield W., Lindberg A., Albertsson Wikland K. et al. Final height in idiopathic growth hormone deficiency: the KIGS experience. KIGS International Board // Acta. Paediatr. Suppl. 1999. Vol. 88. N. 428. P. 72–75.
1111. Bramswig J.H., Schlosser H., Kiese K. Final height in children with growth hormone deficiency // Horm. Res. 1995. Vol. 43. N. 4. P. 126–128.
1112. Severi F. Final height in children with growth hormone deficiency // Horm. Res. 1995. Vol. 43. N. 4. P. 138–140.
1113. Blethen S.L., Baptista J., Kuntze J. et al. Adult height in growth hormone (GH)-deficient children treated with biosynthetic GH. The Genentech growth study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 2. P. 418–420.
1114. Bernasconi S., Arrigo T., Wasniewsk M. et al. Long-term results with growth hormone therapy in idiopathic hypopituitarism // Horm. Res. 2000. Vol. 53 (Suppl. 1). P. 55–59.
1115. August G.P., Julius J.R., Blethen S.L. Adult height in children with growth hormone deficiency who are treated with biosynthetic growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience // Pediatrics. 1998. Vol. 102. N. 2 (Pt. 3). P. 512–516.
1116. Reiter E.O., Price D.A., Wilton P. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on the near-final height of 1258 patients with idiopathic GH deficiency: analysis of a large international database // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 6. P. 2047–2054.
1117. Cutfield W.S., Lindberg A., Chatelain P. et al. Final height following growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency in KIGS / Ranke M.B., Wilton P. (eds). Growth Hormone Therapy in KIGS — 10 Years' Experience. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999.
1118. Wassenaar M.J., Dekkers O.M., Pereira A.M. et al. Impact of the exon 3-deleted growth hormone (GH) receptor polymorphism on baseline height and the growth response to recombinant human GH therapy in GH-deficient (GHD) and non-GHD children with short stature: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 10. P. 3721–3730.
1119. Rosenfeld R.G. Editorial: The pharmacogenomics of human growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 3. P. 795–796.
1120. Ranke M.B., Price D.A., Albertsson-Wikland K. et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study // Horm. Res. 1997. Vol. 48. N. 2. P. 62–71.
1121. Frisch H., Birnbacher R. Final height and pubertal development in children with growth hormone deficiency after long-term treatment // Horm. Res. 1995. Vol. 43. N. 4. P. 132–134.
1122. Burns E.C., Tanner J.M., Preece M.A., Cameron N. Final height and pubertal development in 55 children with idiopathic growth hormone deficiency, treated for between 2 and 15 years with human growth hormone // Eur. J. Pediatr. 1981. Vol. 137. N. 2. P. 155–164.
1123. Bourguignon J.P., Vandeweghe M., Vanderschueren-Lodeweyckx M. et al. Pubertal growth and final height in hypopituitary boys: a minor role of bone age at onset of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. N. 2. P. 376–382.

https://t.me/medicina_free

1124. Beckers D., Thomas M., Jamart J. et al. Adult final height after growth hormone therapy for irradiation-induced growth hormone deficiency in childhood survivors of brain tumours: the Belgian experience // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 162. P. 483–490.
1125. Xu W., Janss A., Moshang T. Adult height and adult sitting height in childhood medulloblastoma survivors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 10. P. 4677–4681.
1126. Stanhope R., Uruena M., Hindmarsh P. et al. Management of growth hormone deficiency through puberty // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1991. Vol. 372. P. 47–52, discussion 53.
1127. Stanhope R., Albanese A., Hindmarsh P., Brook C.G. The effects of growth hormone therapy on spontaneous sexual development // Horm. Res. 1992. Vol. 38 (Suppl. 1). P. 9–13.
1128. Mauras N., Attie K.M., Reiter E.O. et al. High dose recombinant human growth hormone (GH) treatment of GH-deficient patients in puberty increases near-final height: a randomized, multicenter trial. Genentech, Inc., cooperative study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 10. P. 3653–3660.
1129. Cohen P., Rogol A.D., Howard C.P. et al. Insulin growth factor-based dosing of growth hormone therapy in children: a randomized, controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 7. P. 2480–2486.
1130. Marchisotti F.G., Jorge A.A., Montenegro L.R. et al. Comparison between weight-based and IGF-I-based growth hormone (GH) dosing in the treatment of children with GH deficiency and influence of exon 3 deleted GH receptor variant // Growth Horm. IGF Res. 2009. Vol. 19. N. 2. P. 179–186.
1131. Lippe B.M., Van Herle A.J., LaFranchi S.H. et al. Reversible hypothyroidism in growth hormone-deficient children treated with human growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975. Vol. 40. N. 4. P. 612–618.
1132. Lange M., Feldt-Rasmussen U., Svendsen O.L. et al. High risk of adrenal insufficiency in adults previously treated for idiopathic childhood onset growth hormone deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 12. P. 5784–5789.
1133. Guthrie R.D., Smith D.W., Graham C.B. Testosterone treatment for micropenis during early childhood // J. Pediatr. 1973. Vol. 83. N. 2. P. 247–252.
1134. Lechuga-Sancho A., Lechuga-Campoy J.L., del Valle-Nunez J., Rivas- Crespo F. Predicting the growth response of children with idiopathic growth hormone deficiency to one year of recombinant growth hormone treatment: derivation and validation of a useful method // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 22. N. 6. P. 501–509.
1135. Ranke M.B., Lindberg A. Predicting growth in response to growth hormone treatment // Growth Horm. IGF Res. 2009. Vol. 19. N. 1. P. 1–11.
1136. De Ridder M.A., Stijnen T., Drop S.L. et al. Validation of a calibrated prediction model for response to growth hormone treatment in an independent cohort // Horm. Res. 2006. Vol. 66. N. 1. P. 13–16.
1137. Achermann J.C., Hamdani K., Hindmarsh P.C., Brook C.G. Birth weight influences the initial response to growth hormone treatment in growth hormone-insufficient children // Pediatrics. 1998. Vol. 102. N. 2 (Pt. 1). P. 342–345.
1138. Cacciari E., Zucchini S., Cicognani A. et al. Birth weight affects final height in patients treated for growth hormone deficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 51. N. 6. P. 733–739.
1139. Tillmann V., Patel L., Gill M.S. et al. Monitoring serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein-3 (IGFBP-3), IGF-I/ IGFBP-3 molar ratio and leptin during growth hormone treatment for disordered growth // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2000. Vol. 53. N. 3. P. 329–336.
1140. Torres C.F., Rebsamen S., Silber J.H. et al. Surveillance scanning of children with medulloblastoma // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 330. N. 13. P. 892–895.
1141. Weiss M., Sutton L., Marcial V. et al. The role of radiation therapy in the management of childhood craniopharyngioma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 17. N. 6. P. 1313–1321.
1142. Wilton P. Treatment with recombinant human insulin-like growth factor I of children with growth hormone receptor deficiency (Laron syndrome). Kabi Pharmacia Study Group on insulin-like growth factor I treatment in growth hormone insensitivity syndromes // Acta. Paediatr. Suppl. 1992. Vol. 383. P. 137–142.
1143. Robinson I.C., Gabrielsson B., Klaus G. et al. Glucocorticoids and growth problems // Acta. Paediatr. Suppl. 1995. Vol. 411. P. 81–86.

https://t.me/medicina_free

1144. Reusz G.S., Hoyer P.F., Lucas M. et al. X linked hypophosphataemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis // Arch. Dis. Child. 1990. Vol. 65. N. 10. P. 1125–1128.

1145. Midyett L.K., Rogol A.D., Van Meter Q.L. et al. Recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I treatment in short children with low IGF-I levels: first-year results from a randomized clinical trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 2. P. 611–619.

1146. Clayton P.E., Cuneo R.C., Juul A. et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. N. 2. P. 165–170.

1147. Attanasio A.F., Bates P.C., Ho K.K. et al. Human growth hormone replacement in adult hypopituitary patients: long-term effects on body composition and lipid status — 3-year results from the HypoCCS database // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 4. P. 1600–1606.

1148. Molitch M.E., Clemmons D.R., Malozowski S. et al. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N. 6. P. 1587–1609.

1149. Maison P., Griffin S., Nicoue-Beglah M. et al. Impact of growth hormone (GH) treatment on cardiovascular risk factors in GH-deficient adults: a metaanalysis of blinded, randomized, placebo-controlled trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 5. P. 2192–2199.

1150. Hull K.L., Harvey S. Growth hormone therapy and quality of life: possibilities, pitfalls and mechanisms // J. Endocrinol. 2003. Vol. 179. N. 3. P. 311–333.

1151. Maghnie M., Strigazzi C., Tinelli C. et al. Growth hormone (GH) deficiency (GHD) of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 4. P. 1324–1328.

1152. Tauber M., Moulin P., Pienkowski C. et al. Growth hormone (GH) retesting and auxological data in 131 GH-deficient patients after completion of treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 2. P. 352–356.

1153. Maghnie M., Aimaretti G., Bellone S. et al. Diagnosis of GH deficiency in the transition period: accuracy of insulin tolerance test and insulin-like growth factor-I measurement // Eur. J. Endocrinol. 2005. Vol. 152. N. 4. P. 589–596.

1154. Shalet S.M., Shavrikova E., Cromer M. et al. Effect of growth hormone (GH) treatment on bone in postpubertal GH-deficient patients: a 2-year randomized, controlled, dose-ranging study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 9. P. 4124–4129.

1155. Mauras N., Pescovitz O.H., Allada V. et al. Limited efficacy of growth hormone (GH) during transition of GH-deficient patients from adolescence to adulthood: a phase III multicenter, double-blind, randomized two-year trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 7. P. 3946–3955.

1156. Attanasio A.F., Shavrikova E.P., Blum W.F., Shalet S.M. Quality of life in childhood onset growth hormone-deficient patients in the transition phase from childhood to adulthood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 8. P. 4525–4529.

1157. Sandberg D.E. Health-related quality of life as a primary endpoint for growth hormone therapy // Horm. Res. 2006. Vol. 65. N. 5. P. 250–252, discussion 252.

1158. Attanasio A.F., Shavrikova E., Blum W.F. et al. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 10. P. 4857–4862.

1159. Cowan F.J., Evans W.D., Gregory J.W. Metabolic effects of discontinuing growth hormone treatment // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 80. N. 6. P. 517–523.

1160. Drake W.M., Carroll P.V., Maher K.T. et al. The effect of cessation of growth hormone (GH) therapy on bone mineral accretion in GH-deficient adolescents at the completion of linear growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 4. P. 1658–1663.

1161. Underwood L.E., Attie K.M., Baptista J. Genentech Collaborative Study Group. Growth hormone (GH) dose-response in young adults with childhood-onset GH deficiency: a two-year, multicenter, multiple-dose, placebo-controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 11. P. 5273–5280.

1162. Colao A., Di Somma C., Salerno M. et al. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 8. P. 3650–3655.

https://t.me/medicina_free

1163. Salerno M., Esposito V., Spinelli L. et al. Left ventricular mass and function in children with GH deficiency before and during 12 months GH replacement therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004. Vol. 60. N. 5. P. 630–636.

1164. Lanes R., Paoli M., Carrillo E. et al. Cardiovascular risk of young growth-hormone-deficient adolescents. Differences in growth-hormone-treated and untreated patients // Horm. Res. 2003. Vol. 60. N. 6. P. 291–296.

1165. Mohn A., Marzio D., Giannini C. et al. Alterations in the oxidant-antioxidant status in prepubertal children with growth hormone deficiency: effect of growth hormone replacement therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 63. N. 5. P. 537–542.

1166. Esposito V., Di Biase S., Lettiero T. et al. Serum homocysteine concentrations in children with growth hormone (GH) deficiency before and after 12 months GH replacement // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004. Vol. 61. N. 5. P. 607–611.

1167. Simon D., Lucidarme N., Prieur A.M. et al. Effects on growth and body composition of growth hormone treatment in children with juvenile idiopathic arthritis requiring steroid therapy // J Rheumatol. 2003. Vol. 30. N. 11. P. 2492–2499.

1168. Guevara-Aguirre J., Vasconez O., Martinez V. et al. A randomized, double blind, placebo-controlled trial on safety and efficacy of recombinant human insulin-like growth factor-I in children with growth hormone receptor deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 4. P. 1393–1398.

1169. Radovick S., DiVall S. Approach to the growth hormone-deficient child during transition to adulthood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 4. P. 1195–1200.

1170. Deal C.L., Tony M., Hoybye C. et al. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant human growth hormone therapy in Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 6. P. E1072–E1087.

1171. Fridman C., Kok F., Koiffmann C.P. Hypotonic infants and the Prader–Willi syndrome // J. Pediatr. (Rio. J.). 2000. Vol. 76. N. 3. P. 246–250.

1172. Butler M.G., Sturich J., Lee J. et al. Growth standards of infants with Prader–Willi syndrome // Pediatrics. 2011. Vol. 127. N. 4. P. 687–695.

1173. Eiholzer U., Stutz K., Weinmann C. et al. Low insulin, IGF-I and IGFBP-3 levels in children with Prader–Labhart–Willi syndrome // Eur. J. Pediatr. 1998. Vol. 157. N. 11. P. 890–893.

1174. Lindgren A.C., Hagenas L., Muller J. et al. Growth hormone treatment of children with Prader–Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably // Acta. Paediatr. 1998. Vol. 87. N. 1. P. 28–31.

1175. Corrias A., Bellone J., Beccaria L. et al. GH/IGF-I axis in Prader–Willi syndrome: evaluation of IGF-I levels and of the somatotroph responsiveness to various provocative stimuli. Genetic obesity study group of Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology // J. Endocrinol. Invest. 2000. Vol. 23. N. 2. P. 84–89.

1176. Tauber M., Barbeau C., Jouret B. et al. Auxological and endocrine evolution of 28 children with Prader–Willi syndrome: effect of GH therapy in 14 children // Horm. Res. 2000. Vol. 53. N. 6. P. 279–287.

1177. Burman P., Ritzen E.M., Lindgren A.C. Endocrine dysfunction in Prader–Willi syndrome: a review with special reference to GH // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. N. 6. P. 787–799.

1178. Wolfgram P.M., Sarrault J., Clark S., Lee J.M. State-to-state variability in Title V coverage for children with diabetes // J. Pediatr. 2013. Vol. 162. N. 4. P. 873–875.

1179. Lindgren A.C., Lindberg A. Growth hormone treatment completely normalizes adult height and improves body composition in Prader–Willi syndrome: experience from KIGS (Pfizer international growth database) // Horm. Res. 2008. Vol. 70. N. 3. P. 182–187.

1180. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Benefits of long-term GH therapy in Prader–Willi syndrome: a 4-year study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 4. P. 1581–1585.

1181. Allen D.B., Carrel A.L. Growth hormone therapy for Prader–Willi syndrome: a critical appraisal // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17 (Suppl. 4). P. 1297–1306.

1182. Bakker N.E., Kuppens R.J., Siemensma E.P. et al. Eight years of Growth hormone treatment in children with Prader–Willi syndrome: maintaining the positive effects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 10. P. 4013–4022.

https://t.me/medicina_free

1183. Wollmann H.A., Schultz U., Grauer M.L., Ranke M.B. Reference values for height and weight in Prader–Willi syndrome based on 315 patients // Eur. J. Pediatr. 1998. Vol. 157. N. 8. P. 634–642.

1184. Hauffa B.P., Schlippe G., Roos M. et al. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader–Willi syndrome // Acta. Paediatr. 2000. Vol. 89. N. 11. P. 1302–1311.

1185. Tauber M. Effects of growth hormone treatment in children presenting with Prader–Willi syndrome: the KIGS experience / Ranke M.B., Price D.A., Reiter E.O. (eds). Growth Hormone Therapy in Pediatrics — 20 Years of KIGS. Basel: Karger; 2007.

1186. Whitman B.Y., Myers M.G., Carrel A.L. et al. The behavioral impact of growth hormone treatment for children and adolescents with Prader–Willi syndrome: a 2-year controlled study // Pediatrics. 2005. Vol. 109. N. e35. P. 308–309.

1187. De Lind van Wijngaarden R.F., Siemensma E.P., Festen D.A. et al. Efficacy and safety of long-term continuous growth hormone treatment in children with Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 11. P. 4205–4215.

1188. Coupaye M., Lorenzini F., Lloret-Linares C. et al. Growth hormone therapy for children and adolescents with Prader–Willi syndrome is associated with improved body composition and metabolic status in adulthood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 2. P. E328–E335.

1189. Miller J.L., Goldstone A.P., Couch J.A. et al. Pituitary abnormalities in Prader–Willi syndrome and early onset morbid obesity // Am. J. Med. Genet. A. 2008. Vol. 146A. N. 5. P. 570–577.

1190. Butler M.G., Theodoro M., Skouse J.D. Thyroid function studies in Prader–Willi syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2007. Vol. 143. N. 5. P. 488–492.

1191. Carrel A.L., Moerchen V., Myers S.E. et al. Growth hormone improves mobility and body composition in infants and toddlers with Prader–Willi syndrome // J. Pediatr. 2004. Vol. 145. N. 6. P. 744–749.

1192. Festen D.A., Wevers M., Lindgren A.C. et al. Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader–Willi syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 68. N. 6. P. 919–925.

1193. Bridges N. What is the value of growth hormone therapy in Prader–Willi syndrome? // Arch. Dis. Child. 2014. Vol. 99. N. 2. P. 166–170.

1194. Siemensma E.P., de Lind van Wijngaarden R.F. et al. Testicular failure in boys with Prader–Willi syndrome: longitudinal studies of reproductive hormones // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 3. P. E452–E459.

1195. Bakker B., Maneatis T., Lippe B. Sudden death in Prader–Willi syndrome: brief review of five additional cases. Concerning the article by Eiholzer U. Deaths in children with Prader–Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS (Horm. Res. 2005. Vol. 63. P. 33–39) // Horm. Res. 2007. Vol. 67. N. 4. P. 203–204.

1196. Whittington J.E., Holland A.J., Webb T. et al. Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader–Willi syndrome in one UK health region // J. Med. Genet. 2001. Vol. 38. N. 11. P. 792–798.

1197. Tauber M., Diene G., Molinas C., Hebert M. Review of 64 cases of death in children with Prader–Willi syndrome (PWS) // Am. J. Med. Genet. A. 2008. Vol. 146. N. 7. P. 881–887.

1198. Bell J., Parker K.L., Swinford R.D. et al. Long-term safety of recombinant human growth hormone in children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 1. P. 167–177.

1199. Eiholzer U. Deaths in children with Prader–Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS // Horm. Res. 2005. Vol. 63. N. 1. P. 33–39.

1200. Van Vliet G., Deal C.L., Crock P.A. et al. Sudden death in growth hormone-treated children with Prader–Willi syndrome // J. Pediatr. 2004. Vol. 144. N. 1. P. 129–131.

1201. Nagai T., Obata K., Tonoki H. et al. Cause of sudden, unexpected death of Prader–Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment // Am. J. Med. Genet. A. 2005. Vol. 136. N. 1. P. 45–48.

1202. Berini J., Spica Russotto V., Castelnuovo P. et al. Growth hormone therapy and respiratory disorders: long-term follow-up in PWS children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 9. P. E1516–E1523.

https://t.me/medicina_free

1203. Haqq A.M., Stadler D.D., Jackson R.H. et al. Effects of growth hormone on pulmonary function, sleep quality, behavior, cognition, growth velocity, body composition, and resting energy expenditure in Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 5. P. 2206–2212.

1204. Myers S.E., Carrel A.L., Whitman B.Y., Allen D.B. Sustained benefit after 2 years of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader–Willi syndrome // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. N. 1. P. 42–49.

1205. Festen D., Hokken-Koelega A. Breathing disorders in Prader–Willi syndrome: the role of obesity, growth hormone treatment and upper respiratory tract infections // Exp. Rev. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 2. P. 529–537.

1206. Lindgren A.C., Hellstrom L.G., Ritzen E.M., Milerad J. Growth hormone treatment increases CO(2) response, ventilation and central inspiratory drive in children with Prader–Willi syndrome // Eur. J. Pediatr. 1999. Vol. 158. N. 11. P. 936–940.

1207. Miller J., Silverstein J., Shuster J. et al. Short-term effects of growth hormone on sleep abnormalities in Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 2. P. 413–417.

1208. Festen D.A., de Weerd A.W., van den Bossche R.A. et al. Sleep-related breathing disorders in prepubertal children with Prader–Willi syndrome and effects of growth hormone treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 12. P. 4911–4915.

1209. Al-Saleh S., Al-Naimi A., Hamilton J. et al. Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing in children with Prader–Willi syndrome during 2 years of growth hormone therapy // J. Pediatr. 2013. Vol. 162. N. 2. P. 263–268, e1.

1210. De Lind van Wijngaarden R.F., Otten B.J., Festen D.A. et al. High prevalence of central adrenal insufficiency in patients with Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 5. P. 1649–1654.

1211. De Lind van Wijngaarden R.F., Joosten K.F., van den Berg S. et al. The relationship between central adrenal insufficiency and sleep-related breathing disorders in children with Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 7. P. 2387–2393.

1212. Angulo M.A., Castro-Magana M., Lamerson M. et al. Final adult height in children with Prader–Willi syndrome with and without human growth hormone treatment // Am. J. Med. Genet. A. 2007. Vol. 143A. N. 13. P. 1456–1461.

1213. Butler J.V., Whittington J.E., Holland A.J. et al. Prevalence of, and risk factors for, physical ill-health in people with Prader–Willi syndrome: a population-based study // Dev. Med. Child. Neurol. 2002. Vol. 44. N. 4. P. 248–255.

1214. Nagai T., Obata K., Ogata T. et al. Growth hormone therapy and scoliosis in patients with Prader–Willi syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2006. Vol. 140. N. 15. P. 1623–1627.

1215. De Lind van Wijngaarden R.F., de Klerk L.W., Festen D.A., Hokken-Koelega A.C. Scoliosis in Prader–Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype // Arch. Dis. Child. 2008. Vol. 93. N. 12. P. 1012–1016.

1216. Odent T., Accadbled F., Koureas G. et al. Scoliosis in patients with Prader–Willi syndrome // Pediatrics. 2008. Vol. 122. N. 2. P. e499–e503.

1217. De Lind van Wijngaarden R.F., de Klerk L.W., Festen D.A. et al. Randomized controlled trial to investigate the effects of growth hormone treatment on scoliosis in children with Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 4. P. 1274–1280.

1218. Hoybye C., Thoren M. Somatropin therapy in adults with Prader–Willi syndrome // Treat. Endocrinol. 2004. Vol. 3. N. 3. P. 153–160.

1219. Hoybye C., Frystyk J., Thoren M. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in adult patients with Prader–Willi syndrome // Growth Horm. IGF Res. 2003. Vol. 13. N. 5. P. 269–274.

1220. Festen D.A., de Lind van Wijngaarden R., van Eekelen M. et al. Randomized controlled GH trial: effects on anthropometry, body composition and body proportions in a large group of children with Prader–Willi syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 69. N. 3. P. 443–451.

1221. Hoybye C., Thoren M., Bohm B. Cognitive, emotional, physical and social effects of growth hormone treatment in adults with Prader–Willi syndrome // J. Intellect. Disabil. Res. 2005. Vol. 49 (Pt. 4). P. 245–252.

1222. Partsch C.J., Lammer C., Gillessen-Kaesbach G., Pankau R. Adult patients with Prader–Willi syndrome: clinical characteristics, life circumstances and growth hormone secretion // Growth Horm. IGF Res. 2000. Vol. 10 (Suppl. B). P. S81–S85.

https://t.me/medicina_free

1223. Schaefer F., Wingen A.M., Hennicke M. et al. Growth charts for prepubertal children with chronic renal failure due to congenital renal disorders. European study group for nutritional treatment of chronic renal failure in childhood // Pediatr. Nephrol. 1996. Vol. 10. N. 3. P. 288–293.

1224. Wuhl E., Haffner D., Offner G. et al. Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. N. 6. P. 880–887.

1225. Hokken-Koelega A.C., van Zaal M.A., van Bergen W. et al. Final height and its predictive factors after renal transplantation in childhood // Pediatr. Res. 1994. Vol. 36. N. 3. P. 323–328.

1226. Fine R.N., Kohaut E.C., Brown D., Perlman A.J. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech cooperative study group // J. Pediatr. 1994. Vol. 124. N. 3. P. 374–382.

1227. Tonshoff B., Mehls O., Heinrich U. et al. Predicting GH response in short uremic children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 686–692.

1228. Fine R.N., Stablein D. Long-term use of recombinant human growth hormone in pediatric allograft recipients: a report of the NAPRTCS transplant registry // Pediatr. Nephrol. 2005. Vol. 20. N. 3. P. 404–408.

1229. Haffner D., Schaefer F., Nissel R. et al. Effect of growth hormone treatment on the adult height of children with chronic renal failure. German study group for growth hormone treatment in chronic renal failure // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 343. N. 13. P. 923–930.

1230. Hokken-Koelega A., Mulder P., De Jong R. et al. Long-term effects of growth hormone treatment on growth and puberty in patients with chronic renal insufficiency // Pediatr. Nephrol. 2000. Vol. 14. N. 7. P. 701–706.

1231. Wuhl E., Schaefer F. Effects of growth hormone in patients with chronic renal failure: experience in children and adults // Horm. Res. 2002. Vol. 58 (Suppl. 3). P. 35–38.

1232. Mehls O. Treatment with growth hormone for growth impairment in renal disorders / Ranke M.B., Gunnarsson R. (eds). Progress in Growth Hormone Therapy: 5 Years of KIGS. Mannheim, Germany: J&J Verlag, 1996.

1233. Mardh G., Lundin K., Borg B. et al. Growth hormone replacement therapy in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency: combined data from 12 European placebo-controlled clinical trials // Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 1 (Suppl. A). P. 43–49.

1234. Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., De Jong M.C. et al. Double blind trial comparing the effects of two doses of growth hormone in prepubertal patients with chronic renal insufficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79. N. 4. P. 1185–1190.

1235. Mehls O., Broyer M. Growth response to recombinant human growth hormone in short prepubertal children with chronic renal failure with or without dialysis. The European/Australian study group // Acta. Paediatr. Suppl. 1994. Vol. 399. P. 81–87.

1236. Fine R.N., Kohaut E., Brown D. et al. Long-term treatment of growth retarded children with chronic renal insufficiency, with recombinant human growth hormone // Kidney Int. 1996. Vol. 49. N. 3. P. 781–785.

1237. Watkins S.L. Bone disease in patients receiving growth hormone // Kidney Int. Suppl. 1996. Vol. 53. P. S126–S127.

1238. Fine R.N., Sullivan E.K., Kuntze J. et al. The impact of recombinant human growth hormone treatment during chronic renal insufficiency on renal transplant recipients // J. Pediatr. 2000. Vol. 136. N. 3. P. 376–382.

1239. Berard E., Andre J.L., Guest G. et al. Long-term results of rhGH treatment in children with renal failure: experience of the French Society of Pediatric Nephrology // Pediatr. Nephrol. 2008. Vol. 23. N. 11. P. 2031–2038.

1240. Seikaly M.G., Waber P., Warady B.A., Stablein D. The effect of rhGH on height velocity and BMI in children with CKD: a report of the NAPRTCS registry // Pediatr. Nephrol. 2009. Vol. 24. N. 9. P. 1711–1717.

1241. Ingulli E., Tejani A. An analytical review of growth hormone studies in children after renal transplantation // Pediatr. Nephrol. 1995. Vol. 9 (Suppl.). P. S61–S65.

1242. Nissel R., Lindberg A., Mehls O. et al. Factors predicting the near-final height in growth hormone-treated children and adolescents with chronic kidney disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 4. P. 1359–1365.

https://t.me/medicina_free

1243. Fine R.N. Allograft rejection in growth hormone and non-growth hormone treated children // J. Pediatr. Endocrinol. 1994. Vol. 7. N. 2. P. 127–133.
1244. Chavers B.M., Doherty L., Nevins T.E. et al. Effects of growth hormone on kidney function in pediatric transplant recipients // Pediatr. Nephrol. 1995. Vol. 9. N. 2. P. 176–181.
1245. Benfield M.R., Parker K.L., Waldo F.B. et al. Growth hormone in the treatment of growth failure in children after renal transplantation // Kidney Int. Suppl. 1993. Vol. 43. P. S62–S64.
1246. Laine J., Krogerus L., Sarna S. et al. Recombinant human growth hormone treatment. Its effect on renal allograft function and histology // Transplantation. 1996. Vol. 61. N. 6. P. 898–903.
1247. Guebre-Egziabher F., Juillard L., Boirie Y. et al. Short-term administration of a combination of recombinant growth hormone and insulin-like growth factor-I induces anabolism in maintenance hemodialysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 7. P. 2299–2305.
1248. Simon D., Fernando C., Czernichow P., Prieur A.M. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29. N. 6. P. 1296–1300.
1249. Allen R.C., Jimenez M., Cowell C.T. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis // Ann. Rheum. Dis. 1991. Vol. 50. N. 9. P. 602–606.
1250. Bergad P.L., Schwarzenberg S.J., Humbert J.T. et al. Inhibition of growth hormone action in models of inflammation // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2000. Vol. 279. N. 6. P. C1906–C1917.
1251. Touati G., Prieur A.M., Ruiz J.C. et al. Beneficial effects of one-year growth hormone administration to children with juvenile chronic arthritis on chronic steroid therapy. I. Effects on growth velocity and body composition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 2. P. 403–409.
1252. Bechtold S., Ripperger P., Hafner R. et al. Growth hormone improves height in patients with juvenile idiopathic arthritis: 4-year data of a controlled study // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. N. 4. P. 512–519.
1253. Simon D. rhGH treatment in corticosteroid-treated patients // Horm. Res. 2007. Vol. 68. N. 1. P. 38–45.
1254. Bechtold S., Ripperger P., Dalla Pozza R. et al. Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 8. P. 3013–3018.
1255. Simon D., Prieur A.M., Quartier P. et al. Early recombinant human growth hormone treatment in glucocorticoid-treated children with juvenile idiopathic arthritis: a 3-year randomized study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 7. P. 2567–2573.
1256. Bechtold S., Ripperger P., Dalla Pozza R. et al. Dynamics of body composition and bone in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 1. P. 178–185.
1257. Mushtaq T., Farquharson C., Seawright E., Ahmed S.F. Glucocorticoid effects on chondrogenesis, differentiation and apoptosis in the murine ATDC5 chondrocyte cell line // J. Endocrinol. 2002. Vol. 175. N. 3. P. 705–713.
1258. Rosenfeld R.G., Hintz R.L., Johanson A.J. et al. Three-year results of a randomized prospective trial of methionyl human growth hormone and oxandrolone in Turner syndrome // J. Pediatr. 1988. Vol. 113. N. 2. P. 393–400.
1259. Chernausek S.D., Attie K.M., Cara J.F. et al. Growth hormone therapy of Turner syndrome: the impact of age of estrogen replacement on final height. Genentech, Inc., collaborative study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 7. P. 2439–2445.
1260. Reiter E.O., Baptista J., Price L. et al. Effect of the age at initiation of GH treatment on estrogen use and near adult height in Turner syndrome / Saenger P.H., Pasquino A.M. (eds). 5th International Turner Symposium: Optimizing Health Care for Turner Patients in the 21st Century. Amsterdam, The Netherlands, 2000.
1261. Reiter E.O., Blethen S.L., Baptista J., Price L. Early initiation of growth hormone treatment allows age-appropriate estrogen use in turner's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 5. P. 1936–1941.
1262. Carel J.C., Mathivon L., Gendrel C. et al. Near normalization of final height with adapted doses of growth hormone in Turner's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 5. P. 1462–1466.

https://t.me/medicina_free

1263. Van Pareren Y.K., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al. Final height in girls with Turner syndrome after long-term growth hormone treatment in three dosages and low dose estrogens // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 3. P. 1119–1125.

1264. Stahnke N., Keller E., Landy H., Serono Study Group. Favorable final height outcome in girls with Ullrich–Turner syndrome treated with low-dose growth hormone together with oxandrolone despite starting treatment after 10 years of age // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 15. N. 2. P. 129–138.

1265. Stephure D.K., Canadian Growth Hormone Advisory Committee. Impact of growth hormone supplementation on adult height in Turner syndrome: results of the Canadian randomized controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 6. P. 3360–3366.

1266. Pasquino A.M., Pucarelli I., Segni M. et al. Adult height in sixty girls with Turner syndrome treated with growth hormone matched with an untreated group // J. Endocrinol. Invest. 2005. Vol. 28. N. 4. P. 350–356.

1267. Ranke M.B., Lindberg A., Chatelain P. et al. Prediction of long-term response to recombinant human growth hormone in Turner syndrome: development and validation of mathematical models. KIGS International Board. Kabi International Growth Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 11. P. 4212–4218.

1268. Quigley C.A., Crowe B.J., Anglin D.G., Chipman J.J. Growth hormone and low dose estrogen in Turner syndrome: results of a United States multi-center trial to near-final height // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 5. P. 2033–2041.

1269. Davenport M.L., Quigley C.A., Bryant C.G. et al. Effect of early growth hormone (GH) treatment in very young girls with Turner syndrome (TS). Seventh Joint European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Meeting, Lyon, France, 2005.

1270. Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch advisory group on growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 2. P. 769–775.

1271. Park P., Cohen P. The role of insulin-like growth factor I monitoring in growth hormone-treated children // Horm. Res. 2004. Vol. 62 (Suppl. 1). P. 59–65.

1272. Bondy C.A., Turner Syndrome Study Group. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner syndrome study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 1. P. 10–25.

1273. Binder G., Baur F., Schweizer R., Ranke M.B. The d3-growth hormone (GH) receptor polymorphism is associated with increased responsiveness to GH in Turner syndrome and short small-for-gestational-age children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 2. P. 659–664.

1274. Soriano-Guillen L., Coste J., Ecosse E. et al. Adult height and pubertal growth in Turner syndrome after treatment with recombinant growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5197–5204.

1275. Rosenfield R.L., Devine N., Hunold J.J. et al. Salutary effects of combining early very low-dose systemic estradiol with growth hormone therapy in girls with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 12. P. 6424–6430.

1276. Van Pareren Y.K., De Muinck Keizer-Schrama S.M., Stijnen T. et al. Effect of discontinuation of long-term growth hormone treatment on carbohydrate metabolism and risk factors for cardiovascular disease in girls with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 12. P. 5442–5448.

1277. Radetti G., Pasquino B., Gottardi E. et al. Insulin sensitivity in Turner's syndrome: influence of GH treatment // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151. N. 3. P. 351–354.

1278. Bakalov V.K., Cooley M.M., Quon M.J. et al. Impaired insulin secretion in the Turner metabolic syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 7. P. 3516–3520.

1279. Bertelloni S., Cinquanta L., Baroncelli G.I. et al. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone // Horm. Res. 2000. Vol. 53. N. 2. P. 72–76.

1280. Carel J.C. Growth hormone in Turner syndrome: twenty years after, what can we tell our patients? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 6. P. 3793–3794.

https://t.me/medicina_free

t.me/medicina_free

1281. Bannink E.M., Raat H., Mulder P.G., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Quality of life after growth hormone therapy and induced puberty in women with Turner syndrome // J. Pediatr. 2006. Vol. 148. N. 1. P. 95–101.
1282. Carel J.C., Ecosse E., Bastie-Sigeac I. et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 4. P. 1992–1997.
1283. Bolar K., Hoffman A.R., Maneatis T., Lippe B. Long-term safety of recombinant human growth hormone in Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 2. P. 344–351.
1284. Radetti G., Crepaz R., Milanesi O. et al. Cardiac performance in Turner's syndrome patients on growth hormone therapy // Horm. Res. 2001. Vol. 55. N. 5. P. 240–244.
1285. Sas T.C., Cromme-Dijkhuis A.H., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al. The effects of long-term growth hormone treatment on cardiac left ventricular dimensions and blood pressure in girls with Turner's syndrome. Dutch working group on growth hormone // J. Pediatr. 1999. Vol. 135. N. 4. P. 470–476.
1286. Van den Berg J., Bannink E.M., Wielopolski P.A. et al. Aortic distensibility and dimensions and the effects of growth hormone treatment in the Turner syndrome // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. N. 11. P. 1644–1649.
1287. Donaldson M.D., Gault E.J., Tan K.W., Dunger D.B. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer // Arch. Dis. Child. 2006. Vol. 91. N. 6. P. 513–520.
1288. Russell K.A. Orthodontic treatment for patients with Turner syndrome // Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2001. Vol. 120. N. 3. P. 314–322.
1289. Albertsson-Wikland K., Karlberg J. Postnatal growth of children born small for gestational age // Acta. Paediatr. Suppl. 1997. Vol. 423. P. 193–195.
1290. Lee P.A., Chernausek S.D., Hokken-Koelega A.C. et al. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001 // Pediatrics. 2003. Vol. 111. P. 1253–1261.
1291. Karlberg J.P., Albertsson-Wikland K., Kwan E.Y. et al. The timing of early postnatal catch-up growth in normal, full-term infants born short for gestational age // Horm. Res. 1997. Vol. 48 (Suppl. 1). P. 17–24.
1292. Karlberg J., Albertsson-Wikland K., Kwan C.W., Chan F.Y. Early spontaneous catch-up growth // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 15 (Suppl. 5). P. 1243–1255.
1293. Chatelain P., Job J.C., Blanchard J. et al. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French pediatric clinics and Sanofi-Choay (France) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. N. 6. P. 1454–1460.
1294. de Zegher F., Francois I., van Helvoirt M., Van den Berghe G. Clinical review 89: small as fetus and short as child: from endogenous to exogenous growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 7. P. 2021–2026.
1295. Vicens-Calvet E., Espadero R.M., Carrascosa A., Spanish S.G.A. Collaborative Group. Small for gestational age: longitudinal study of the pubertal growth spurt in children born small for gestational age without postnatal catch-up growth // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 15. N. 4. P. 381–388.
1296. Job J.C., Rolland A. Natural history of intrauterine growth retardation: pubertal growth and adult height // Arch. Fr. Pediatr. 1986. Vol. 43. N. 5. P. 301–306.
1297. Lazar L., Pollak U., Kalter-Leibovici O. et al. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA) // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol. 149. N. 5. P. 425–432.
1298. Rogol A. Growth, puberty and therapeutic interventions [abstract S1–15]. Presented at the 45th European Society for Pediatric Endocrinology Annual Meeting, Helsinki, Finland, 2006.
1299. Wollmann H.A. Intrauterine growth restriction: definition and etiology // Horm. Res. 1998. Vol. 49 (Suppl. 2). P. 1–6.
1300. Ogilvy-Stuart A.L., Hands S.J., Adcock C.J. et al. Insulin, insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding protein-1, growth hormone, and feeding in the newborn // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 10. P. 3550–3557.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

1301. Audi L., Esteban C., Espadero R. et al. D-3 growth hormone receptor polymorphism (d3-GHR) genotype frequencies differ between short small for gestational age children (SGA) (n 1/4 247) and a control population with normal adult height (n 1/4 289) (CPNAH) [abstract S1–15]. Presented at the 45th European Society for Pediatric Endocrinology Annual Meeting, Helsinki, Finland, 2006.

1302. Jensen R.B., Viewerth S., Larsen T. et al. High prevalence of d3-growth hormone gene polymorphism in adolescents born SGA/IUGR: association with intrauterine growth velocity, birth weight, postnatal catch-up growth and near-final height [abstract FC1–42]. Presented at the 45th European Society for Pediatric Endocrinology Annual Meeting, Helsinki, Finland, 2006.

1303. Tenhola S., Halonen P., Jaaskelainen J., Voutilainen R. Serum markers of GH and insulin action in 12-year-old children born small for gestational age // Eur. J. Endocrinol. 2005;152. N. 3. P. 335–340.

1304. Bonapace G., Concolino D., Formicola S., Strisciuglio P. A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency // J. Med. Genet. 2003. Vol. 40. N. 12. P. 913–917.

1305. Cianfarani S., Maiorana A., Geremia C. et al. Blood glucose concentrations are reduced in children born small for gestational age (SGA), and thyroid-stimulating hormone levels are increased in SGA with blunted postnatal catch-up growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 6. P. 2699–2705.

1306. Johnston L.B., Dahlgren J., Leger J. et al. Association between insulin-like growth factor I (IGF-I) polymorphisms, circulating IGF-I, and pre- and postnatal growth in two European small for gestational age populations // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 10. P. 4805–4810.

1307. Ali O., Cohen P. Insulin-like growth factors and their binding proteins in children born small for gestational age: implication for growth hormone therapy // Horm. Res. 2003. Vol. 60 (Suppl. 3). P. 115–123.

1308. Strauss R.S., Dietz W.H. Growth and development of term children born with low birth weight: effects of genetic and environmental factors // J. Pediatr. 1998. Vol. 133. N. 1. P. 67–72.

1309. De Zegher F., Hokken-Koelega A. Growth hormone therapy for children born small for gestational age: height gain is less dose dependent over the long term than over the short term // Pediatrics. 2005. Vol. 115. N. 4. P. e458–e462.

1310. Carel J.C., Chatelain P., Rochiccioli P., Chaussain J.L. Improvement in adult height after growth hormone treatment in adolescents with short stature born small for gestational age: results of a randomized controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 4. P. 1587–1593.

1311. De Zegher F., Ong K.K., Ibanez L., Dunger D.B. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age // Horm. Res. 2006. Vol. 65 (Suppl. 3). P. 145–152.

1312. Ong K., Beardsall K., de Zegher F. Growth hormone therapy in short children born small for gestational age // Early Hum. Dev. 2005. Vol. 81. N. 12. P. 973–980.

1313. Ranke M.B., Lindberg A., Cowell C.T. et al. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS Pharmacia International growth database // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 1. P. 125–131.

1314. Leger J., Levy-Marchal C., Bloch J. et al. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study // BMJ. 1997. Vol. 315. N. 7104. P. 341–347.

1315. Barker D.J., Hales C.N., Fall C.H. et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth // Diabetologia. 1993. Vol. 36. N. 1. P. 62–67.

1316. Crowther N.J., Cameron N., Trusler J., Gray I.P. Association between poor glucose tolerance and rapid postnatal weight gain in seven-year-old children // Diabetologia. 1998. Vol. 41. N. 10. P. 1163–1167.

1317. Jaquet D., Gaboriau A., Czernichow P., Levy-Marchal C. Insulin resistance early in adulthood in subjects born with intrauterine growth retardation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 4. P. 1401–1406.

1318. Veening M.A., Van Weissenbruch M.M., Delemarre-Van De Waal H.A. Glucose tolerance, insulin sensitivity, and insulin secretion in children born small for gestational age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 10. P. 4657–4661.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

1319. Soto N., Bazaes R.A., Pena V. et al. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 8. P. 3645–3650.

1320. De Zegher F., Maes M., Gargosky S.E. et al. High-dose growth hormone treatment of short children born small for gestational age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1887–1892.

1321. De Zegher F., Ong K., van Helvoirt M. et al. High-dose growth hormone (GH) treatment in non-GH-deficient children born small for gestational age induces growth responses related to pretreatment GH secretion and associated with a reversible decrease in insulin sensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 1. P. 148–151.

1322. Van Pareren Y., Mulder P., Houdijk M. et al. Effect of discontinuation of growth hormone treatment on risk factors for cardiovascular disease in adolescents born small for gestational age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 1. P. 347–353.

1323. Cutfield W.S., Lindberg A., Rapaport R. et al. Safety of growth hormone treatment in children born small for gestational age: the US trial and KIGS analysis // Horm. Res. 2006. Vol. 65 (Suppl. 3). P. 153–159.

1324. Wilton P. Adverse events during GH treatment: 10 years' experience with KIGS, a pharmacoepidemiological survey / Ranke M.B., Wilton P. (eds). Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years' Experience. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999.

1325. Sas T., Mulder P., Hokken-Koelega A. Body composition, blood pressure, and lipid metabolism before and during long-term growth hormone (GH) treatment in children with short stature born small for gestational age either with or without GH deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 10. P. 3786–3792.

1326. Czernichow P. Treatment with growth hormone in short children born with intrauterine growth retardation // Endocrine. 2001. Vol. 15. N. 1. P. 39–42.

1327. Simeoni U., Zetterstrom R. Long-term circulatory and renal consequences of intrauterine growth restriction // Acta. Paediatr. 2005. Vol. 94. N. 7. P. 819–824.

1328. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences // Endocr Regul. 2000. Vol. 34. N. 1. P. 33–36.

1329. Levy-Marchal C., Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? // Horm. Res. 2006. Vol. 65 (Suppl. 3). P. 123–130

1330. Seino Y., Yamate T., Kanzaki S. et al. Achondroplasia: effect of growth hormone in 40 patients // Clin. Pediatr. Endocrinol. 1994. Vol. 3 (Suppl. 4). P. 41–45.

1331. Ramaswami U., Rumsby G., Spoudeas H.A. et al. Treatment of achondroplasia with growth hormone: six years of experience // Pediatr. Res. 1999. Vol. 46. N. 4. P. 435–439.

1332. Bridges N.A., Brook C.G. Progress report: growth hormone in skeletal dysplasia // Horm. Res. 1994. Vol. 42. N. 4–5. P. 231–234.

1333. Rao E., Weiss B., Fukami M. et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome // Nat. Genet. 1997. Vol. 16. N. 1. P. 54–63.

1334. Clement-Jones M., Schiller S., Rao E. et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome // Hum. Mol. Genet. 2000. Vol. 9. N. 5. P. 695–702.

1335. Binder G., Renz A., Martinez A. et al. SHOX haploinsufficiency and Leri–Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 9. P. 4403–4408.

1336. Rappold G.A., Fukami M., Niesler B. et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 3. P. 1402–1406.

1337. Rappold G., Blum W.F., Shavrikova E.P. et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency // J. Med. Genet. 2007. Vol. 44. N. 5. P. 306–313.

https://t.me/medicina_free

1338. Blum W.F., Ross J.L., Zimmermann A.G. et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 8. P. E1383–E1392.

1339. Shah B.C., Moran E.S., Zinn A.R., Pappas J.G. Effect of growth hormone therapy on severe short stature and skeletal deformities in a patient with combined Turner syndrome and Langer mesomelic dysplasia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 12. P. 5028–5033.

1340. Jamieson C.R., van der Burgt I., Brady A.F. et al. Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12 // Nat. Genet. 1994. Vol. 8. N. 4. P. 357–360.

1341. Schubbert S., Zenker M., Rowe S.L. et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome // Nat. Genet. 2006. Vol. 38. N. 3. P. 331–336.

1342. Roberts A.E., Araki T., Swanson K.D. et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome // Nat. Genet. 2007. Vol. 39. N. 1. P. 70–74.

1343. Pandit B., Sarkozy A., Pennacchio L.A. et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy // Nat. Genet. 2007. Vol. 39. N. 8. P. 1007–1012.

1344. De Rocca Serra-Nedelec A., Edouard T., Treguer K. et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012. Vol. 109. N. 11. P. 4257–4262.

1345. Raaijmakers R., Noordam C., Karagiannis G. et al. Response to growth hormone treatment and final height in Noonan syndrome in a large cohort of patients in the KIGS database // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 21. N. 3. P. 267–273.

1346. Kirk J.M., Betts P.R., Butler G.E. et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy // Arch. Dis. Child. 2001. Vol. 84. N. 5. P. 440–443.

1347. Osio D., Dahlgren J., Wikland K.A., Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome // Acta. Paediatr. 2005. Vol. 94. N. 9. P. 1232–1237.

1348. Municchi G., Pasquino A.M., Pucarelli I. et al. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height // Horm. Res. 1995. Vol. 44. N. 4. P. 164–167.

1349. Noordam C., Peer P.G., Francois I. et al. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11 // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159. N. 3. P. 203–208.

1350. Romano A.A., Dana K., Bakker B. et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 7. P. 2338–2344.

1351. Rosenfeld R.G., Buckway C.K. Should we treat genetic syndromes? // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13. P. 971–981.

1352. Romano A.A., Blethen S.L., Dana K., Noto R.A. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience // J. Pediatr. 1996. Vol. 128. N. 5 (Pt. 2). P. S18–S21.

1353. Tartaglia M., Mehler E.L., Goldberg R. et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome // Nat. Genet. 2001. Vol. 29. N. 4. P. 465–468.

1354. Cotterill A.M., McKenna W.J., Brady A.F. et al. The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 6. P. 2291–2297.

1355. Rauen K.A., Schoyer L., McCormick F. et al. Proceedings from the 2009 genetic syndromes of the Ras/MAPK pathway: from bedside to bench and back // Am. J. Med. Genet. A. 2010. Vol. 152A. N. 1. P. 4–24.

1356. Voss L.D. Growth hormone therapy for the short normal child: who needs it and who wants it? The case against growth hormone therapy // J. Pediatr. 2000. Vol. 136. N. 1. P. 103–106.

1357. Voss L.D., Mulligan J. Bullying in school: are short pupils at risk? Questionnaire study in a cohort // BMJ. 2000. Vol. 320. N. 7235. P. 612–613.

1358. Saenger P. The case in support of GH therapy // J. Pediatr. 2000. Vol. 136. N. 1. P. 106–109, discussion 109–110.

1359. Allen D.B., Fost N. hGH for short stature: ethical issues raised by expanded access // J. Pediatr. 2004. Vol. 144. N. 5. P. 648–652.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

1360. Sandberg D.E., Colsman M. Growth hormone treatment of short stature: status of the quality of life rationale // Horm. Res. 2005. Vol. 63. N. 6. P. 275–283.
1361. Ross J.L., Sandberg D.E., Rose S.R. et al. Psychological adaptation in children with idiopathic short stature treated with growth hormone or placebo // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 10. P. 4873–4878.
1362. Voss L.D., Sandberg D.E. The psychological burden of short stature: evidence against // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151 (Suppl. 1). P. S29–S33.
1363. Van Pareren Y.K., Duivenvoorden H.J., Slijper F.S. et al. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 11. P. 5295–5302.
1364. Cuttler L. Safety and efficacy of growth hormone treatment for idiopathic short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5502–5504.
1365. Wit J.M., Rekers-Mombarg L.T., Cutler G.B. et al. Growth hormone (GH) treatment to final height in children with idiopathic short stature: evidence for a dose effect // J. Pediatr. 2005. Vol. 146. N. 1. P. 45–53.
1366. Finkelstein B.S., Imperiale T.F., Speroff T. et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002. Vol. 156. N. 3. P. 230–240.
1367. Crowe B.J., Rekers-Mombarg L.T., Robling K. et al. Effect of growth hormone dose on bone maturation and puberty in children with idiopathic short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 1. P. 169–175.
1368. Kamp G.A., Waelkens J.J., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al. High dose growth hormone treatment induces acceleration of skeletal maturation and an earlier onset of puberty in children with idiopathic short stature // Arch. Dis. Child. 2002. Vol. 87. N. 3. P. 215–220.
1369. Buchlis J.G., Irizarry L., Crotzer B.C. et al. Comparison of final heights of growth hormone-treated vs. untreated children with idiopathic growth failure // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 4. P. 1075–1079.
1370. Wit J. Growth hormone treatment of idiopathic short stature / Ranke MB, Wilton P. (eds). Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years' Experience. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Verlag, 1999.
1371. Saenger P., Attie K.M., DiMartino-Nardi J. et al. Metabolic consequences of 5-year growth hormone (GH) therapy in children treated with GH for idiopathic short stature. Genentech collaborative study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 9. P. 3115–3120.
1372. Kelnar C.J., Albertsson-Wikland K., Hintz R.L. et al. Should we treat children with idiopathic short stature? // Horm. Res. 1999. Vol. 52. N. 3. P. 150–157.
1373. Wit J.M., Rekers-Mombarg L.T., Dutch Growth Hormone Advisory Group. Final height gain by GH therapy in children with idiopathic short stature is dose dependent // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 2. P. 604–611.
1374. Visser-van Balen H., Geenen R., Kamp G.A. et al. Long-term psychosocial consequences of hormone treatment for short stature // Acta. Paediatr. 2007. Vol. 96. N. 5. P. 715–719.
1375. Weise K.L., Nahata M.C. Growth hormone use in children with idiopathic short stature // Ann. Pharmacother. 2004. Vol. 38. N. 9. P. 1460–1468.
1376. Bryant J., Baxter L., Cave C.B., Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. N. 3. P. CD004440.
1377. Cohen L.E. Idiopathic short stature: a clinical review // JAMA. 2014. Vol. 311. N. 17. P. 1787–1796.
1378. Yanovski J.A., Rose S.R., Municchi G. et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. N. 10. P. 908–917.
1379. Tanaka T. Sufficiently long-term treatment with combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog can improve adult height in short children with isolated growth hormone deficiency (GHD) and in non-GHD short children // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2007. Vol. 5. N. 1. P. 471–481.
1380. Van Gool S.A., Kamp G.A., Visser-van Balen H. et al. Final height outcome after three years of growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in short adolescents with relatively early puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 4. P. 1402–1408.

https://t.me/medicina_free

1381. Food and Drug Administration, 2008. Available from <www .accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/0202805060Ibl.pdf>.

1382. Tanaka T., Cohen P., Clayton P.E. et al. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence – part 2: growth hormone treatment in growth hormone deficient children // Growth Horm. IGF Res. 2002. Vol. 12. N. 5. P. 323–341.

1383. Quigley C.A., Gill A.M., Crowe B.J. et al. Safety of growth hormone treatment in pediatric patients with idiopathic short stature // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5188–5196.

1384. Anneren G., Tuvemo T., Carlsson-Skwirut C. et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: effects on growth and psychomotor development // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 80. N. 4. P. 334–338.

1385. Anneren G., Gustafsson J., Sara V.R., Tuvemo T. Normalized growth velocity in children with Down's syndrome during growth hormone therapy // J. Intellect Disabil. Res. 1993. Vol. 37 (Pt. 4). P. 381–387.

1386. Neyzi O., Darendelilier F. Growth hormone treatment in syndromes with short stature including Down syndrome, Prader Labhardt–Willi syndrome, von Recklinghausen syndrome, Williams syndrome and others / Ranke M.B., Gunnarsson R. (eds). Progress in Growth Hormone Therapy: 5 Years of KIGS. Mannheim: J&J Verlag, 1994.

1387. Torrado C., Bastian W., Wisniewski K.E., Castells S. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone // J. Pediatr. 1991. Vol. 119. N. 3. P. 478–483.

1388. Allen D.B., Frasier S.D., Foley T.P.Jr., Pescovitz O.H. Growth hormone for children with Down syndrome // J. Pediatr. 1993. Vol. 123. N. 5. P. 742–743.

1389. Sattler F.R. Growth hormone in the aging male // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 27. N. 4. P. 541–555.

1390. Sanchez C.P., Goodman W.G., Brandli D. et al. Skeletal response to recombinant human growth hormone (rhGH) in children treated with long-term corticosteroids // J. Bone Miner. Res. 1995. Vol. 10. N. 1. P. 2–6.

1391. Luo J.M., Murphy L.J. Dexamethasone inhibits growth hormone induction of insulin-like growth factor-I (IGF-I) messenger ribonucleic acid (mRNA) in hypophysectomized rats and reduces IGF-I mRNA abundance in the intact rat // Endocrinology. 1989. Vol. 125. N. 1. P. 165–171.

1392. Takala J., Ruokonen E., Webster N.R. et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. N. 11. P. 785–792.

1393. Wilton P. Adverse events during growth hormone treatment: 5 years' experience / Ranke M.B., Gunnarsson R. (eds). Progress in Growth Hormone Therapy: 5 Years of KIGS. Mannheim: J&J Verlag, 1994.

1394. Maneatis T., Baptista J., Connelly K., Blethen S. Growth hormone safety update from the National Cooperative Growth Study // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 (Suppl. 2). P. 1035–1044.

1395. Cowell C.T., Dietsch S. Adverse events during growth hormone therapy // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 8. N. 4. P. 243–252.

1396. Ranke M.B., Wilton P.M. Growth Hormone Therapy in KIGS: 10 Years' Experience. Heidelberg-Leipzig: Johann Ambrosius Barth Verlag, 1999.

1397. Watanabe S., Yamaguchi N., Tsunematsu Y., Komiyama A. Risk factors for leukemia occurrence among growth hormone users // Jpn. J. Cancer Res. 1989. Vol. 80. N. 9. P. 822–825.

1398. Blethen S.L., Allen D.B., Graves D. et al. Safety of recombinant deoxyribonucleic acid-derived growth hormone: the National Cooperative Growth Study experience // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 5. P. 1704–1710.

1399. Blethen S.L. Leukemia in children treated with growth hormone // Trends Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 9. P. 367–370.

1400. Nishi Y., Tanaka T., Takano K. et al. Recent status in the occurrence of leukemia in growth hormone-treated patients in Japan. GH treatment study committee of the Foundation For Growth Science, Japan // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 6. P. 1961–1965.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

1401. Sklar C.A., Mertens A.C., Mitby P. et al. Risk of disease recurrence and second neoplasms in survivors of childhood cancer treated with growth hormone: a report from the childhood cancer survivor study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 7. P. 3136–3141.
1402. Ogilvy-Stuart A.L., Ryder W.D., Gattamaneni H.R. et al. Growth hormone and tumour recurrence // BMJ. 1992. Vol. 304. N. 6842. P. 1601–1605.
1403. Dharnidharka V.R., Talley L.I., Martz K.L. et al. Recombinant growth hormone use pretransplant and risk for post-transplant lymphoproliferative disease — a report of the NAPRTCS // Pediatr. Transplant. 2008. Vol. 12. N. 6. P. 689–695.
1404. Arslanian S.A., Becker D.J., Lee P.A. et al. Growth hormone therapy and tumor recurrence. findings in children with brain neoplasms and hypopituitarism // Am. J. Dis. Child. 1985. Vol. 139. N. 4. P. 347–350.
1405. Bloom H.J., Glees J., Bell J. et al. The treatment and long-term prognosis of children with intracranial tumors: a study of 610 cases, 1950–1981 // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1990. Vol. 18. N. 4. P. 723–745.
1406. Davis C.H., Joglekar V.M. Cerebellar astrocytomas in children and young adults // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1981. Vol. 44. N. 9. P. 820–828.
1407. Halperin E.C. Pediatric brain stem tumors: patterns of treatment failure and their implications for radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1985. Vol. 11. N. 7. P. 1293–1298.
1408. Hoffman H.J., De Silva M., Humphreys R.P. et al. Aggressive surgical management of craniopharyngiomas in children // J. Neurosurg. 1992. Vol. 76. N. 1. P. 47–52.
1409. Lapras C., Patet J.D., Mottolese C. et al. Craniopharyngiomas in childhood: analysis of 42 cases // Prog. Exp. Tumor Res. 1987. Vol. 30. P. 350–358.
1410. Nishio S., Fukui M., Takeshita I. et al. Recurrent medulloblastoma in children // Neurol. Med. Chir. (Tokyo). 1986. Vol. 26. N. 1. P. 19–25.
1411. Schuler D., Somlo P., Borsi J. et al. New drug combination for the treatment of relapsed brain tumors in children // Pediatr. Hematol. Oncol. 1988. Vol. 5. N. 2. P. 153–156.
1412. Uematsu Y., Tsuura Y., Miyamoto K. et al. The recurrence of primary intracranial germinomas. Special reference to germinoma with STGC (syncytiotrophoblastic giant cell) // J. Neurooncol. 1992. Vol. 13. N. 3. P. 247–256.
1413. Clayton P.E., Shalet S.M., Gattamaneni H.R., Price D.A. Does growth hormone cause relapse of brain tumours? // Lancet. 1987. Vol. 1. N. 8535. P. 711–713.
1414. Rodens K.P., Kaplan S.L., Grumbach M.M. et al. Does growth hormone therapy increase the frequency of tumor recurrence in children with brain tumors? // Acta. Endocrinol. 1987. Vol. 28 (Suppl.). P. 188–189.
1415. Moshang T.Jr. Is brain tumor recurrence increased following growth hormone treatment? // Trends Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 6. N. 6. P. 205–209.
1416. Swerdlow A.J., Reddingius R.E., Higgins C.D. et al. Growth hormone treatment of children with brain tumors and risk of tumor recurrence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 12. P. 4444–4449.
1417. Karavitaki N., Warner J.T., Marland A. et al. GH replacement does not increase the risk of recurrence in patients with craniopharyngioma // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 64. N. 5. P. 556–560.
1418. Mackenzie S., Craven T., Gattamaneni H.R. et al. Long-term safety of growth hormone replacement after CNS irradiation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N. 9. P. 2756–2761.
1419. Darendeliler F., Karagiannis G., Wilton P. et al. Recurrence of brain tumours in patients treated with growth hormone: analysis of KIGS (Pfizer international growth database) // Acta. Paediatr. 2006. Vol. 95. N. 10. P. 1284–1290.
1420. Packer R.J., Sutton L.N., Elterman R. et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy // J. Neurosurg. 1994. Vol. 81. N. 5. P. 690–698.
1421. Jostel A., Mukherjee A., Hulse P.A., Shalet S.M. Adult growth hormone replacement therapy and neuroimaging surveillance in brain tumour survivors // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 62. N. 6. P. 698–705.

https://t.me/medicina_free

1422. Patterson B.C., Chen Y., Sklar C.A. et al. Growth hormone exposure as a risk factor for the development of subsequent neoplasms of the central nervous system: a report from the childhood cancer survivor study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 6. P. 2030–2037.

1423. Malozowski S., Tanner L.A., Wysowski D., Fleming G.A. Growth hormone, insulin-like growth factor I, and benign intracranial hypertension // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. N. 9. P. 665–666.

1424. Ranke M.B. Effects of growth hormone on the metabolism of lipids and water and their potential in causing adverse events during growth hormone treatment // Horm. Res. 1993. Vol. 39. N. 3–4. P. 104–106.

1425. Collett-Solberg P.F., Liu G.T., Satin-Smith M. et al. Pseudopapilledema and congenital disc anomalies in growth hormone deficiency // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 11. N. 2. P. 261–265.

1426. Fillion M., Deal C., Van Vliet G. Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader–Willi syndrome // J. Pediatr. 2009. Vol. 154. N. 2. P. 230–233.

1427. Alford F.P., Hew F.L., Christopher M.C., Rantzau C. Insulin sensitivity in growth hormone (GH)-deficient adults and effect of GH replacement therapy // J. Endocrinol. Invest. 1999. Vol. 22. N. 5 (Suppl.). P. 28–32.

1428. Child C.J., Zimmermann A.G., Scott R.S. et al. Prevalence and incidence of diabetes mellitus in GH-treated children and adolescents: analysis from the GeNeSIS observational research program // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N. 6. P. E1025–E1034.

1429. Cutfield W.S., Wilton P., Bennmarker H. et al. Incidence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in children and adolescents receiving growth-hormone treatment // Lancet. 2000. Vol. 355. N. 9204. P. 610–613.

1430. Malozowski S., Stadel B.V. Prepubertal gynecomastia during growth hormone therapy // J. Pediatr. 1995. Vol. 126. N. 4. P. 659–661.

1431. Malozowski S., Hung W., Scott D.C., Stadel B.V. Acute pancreatitis associated with growth hormone therapy for short stature // N. Engl. J. Med. 1995. Vol. 332. N. 6. P. 401–402.

1432. Bourguignon J.P., Pierard G.E., Ernould C. et al. Effects of human growth hormone therapy on melanocytic naevi // Lancet. 1993. Vol. 341. N. 8859. P. 1505–1506.

1433. Pierard G.E., Pierard-Franchimont C. Morphometric evaluation of the growth of nevi // Ann. Dermatol. Venereol. 1993. Vol. 120. N. 9. P. 605–609.

1434. Bertelloni S., Baroncelli G.I., Viacava P. et al. Can growth hormone treatment in boys without growth hormone deficiency impair testicular function? // J. Pediatr. 1999. Vol. 135. N. 3. P. 367–370.

1435. Leschek E.W., Troendle J.F., Yanovski J.A. et al. Effect of growth hormone treatment on testicular function, puberty, and adrenarche in boys with non-growth hormone-deficient short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. N. 3. P. 406–410.

1436. Frasier S.D. A red flag unfurled? Growth hormone treatment and testicular function // J. Pediatr. 1999. Vol. 135. N. 3. P. 278–279.

1437. Chan J.M., Stampfer M.J., Giovannucci E. et al. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study // Science. 1998. Vol. 279. N. 5350. P. 563–566.

1438. Hankinson S.E., Willett W.C., Colditz G.A. et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer // Lancet. 1998. Vol. 351. N. 9113. P. 1393–1396.

1439. Pekic S., Popovic V. GH therapy and cancer risk in hypopituitarism: what we know from human studies // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 169. N. 5. P. R89–R97.

1440. Ma J., Pollak M.N., Giovannucci E. et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 // J. Natl. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. N. 7. P. 620–625.

1441. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C. et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis // Lancet. 2004. Vol. 363. N. 9418. P. 1346–1353.

1442. Ron E., Gridley G., Hrubec Z. et al. Acromegaly and gastrointestinal cancer // Cancer. 1991. Vol. 68. N. 8. P. 1673–1677.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

1443. Popovic V., Damjanovic S., Micic D. et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The pituitary study group // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 49. N. 4. P. 441–445.

1444. Bengtsson B.A., Eden S., Ernest I. et al. Epidemiology and long-term survival in acromegaly // Acta. Med. Scand. 1998. Vol. 223. P. 327–335.

1445. Delhougne B., Deneux C., Abs R. et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 11. P. 3223–3226.

1446. Ladas S.D., Thalassinos N.C., Ioannides G., Raptis S.A. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1994. Vol. 41. N. 5. P. 597–601.

1447. Orme S.M., McNally R.J., Cartwright R.A., Belchetz P.E. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom acromegaly study group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 8. P. 2730–2734.

1448. Sonksen P., Jacobs H., Orme S., Belchetz P. Acromegaly and colonic cancer // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 47. N. 6. P. 647–648.

1449. Renehan A.G., O'Dwyer S.T., Shalet S.M. Colorectal neoplasia in acromegaly: the reported increased prevalence is overestimated // Gut. 2000. Vol. 46. N. 3. P. 440–441.

1450. Colao A., Balzano A., Ferone D. et al. Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 47. N. 1. P. 23–28.

1451. Sperling M.A., Saenger P.H., Ray H. et al. LWPES Executive Committee and the LWPES Drug and Therapeutics Committee. Growth hormone treatment and neoplasia-coincidence or consequence? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 12. P. 5351–5352.

1452. Swerdlow A.J., Higgins C.D., Adlard P., Preece M.A. Risk of cancer in patients treated with human pituitary growth hormone in the UK, 1959–85: A cohort study // Lancet. 2002. Vol. 360. N. 9329. P. 273–277.

1453. Abs R., Bengtsson B.A., Hernberg-Stahl E. et al. GH replacement in 1034 growth hormone deficient hypopituitary adults: demographic and clinical characteristics, dosing and safety // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 50. N. 6. P. 703–713.

1454. Tuffli G.A., Johanson A., Rundle A.C., Allen D.B. Lack of increased risk for extracranial, nonleukemic neoplasms in recipients of recombinant deoxyribonucleic acid growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. N. 4. P. 1416–1422.

1455. Carel J.C,. Ecosse E., Landier F. et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGHE study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 2. P. 416–425.

1456. Savendahl L., Maes M., Albertsson-Wikland K. et al. Long-term mortality and causes of death in isolated GHD, ISS, and SGA patients treated with recombinant growth hormone during childhood in Belgium, the Netherlands, and Sweden: preliminary report of 3 countries participating in the EU SAGhE study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 2. P. E213–E217.

1457. Laron Z., Anin S., Klipper-Aurbach Y., Klinger B. Effects of insulin-like growth factor on linear growth, head circumference, and body fat in patients with Laron-type dwarfism // Lancet. 1992. Vol. 339. N. 8804. P. 1258–1261.

1458. Azcona C., Preece M.A., Rose S.J. et al. Growth response to rhIGF-I 80 microg/kg twice daily in children with growth hormone insensitivity syndrome: relationship to severity of clinical phenotype // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1999. Vol. 51. N. 6. P. 787–792.

1459. Ranke M.B., Savage M.O., Chatelain P.G. et al. Long-term treatment of growth hormone insensitivity syndrome with IGF-I. Results of the European multicentre study. the working group on growth hormone insensitivity syndromes // Horm. Res. 1999. Vol. 51. N. 3. P. 128–134.

1460. Chernausek S.D., Backeljauw P.F., Frane J. et al. Long-term treatment with recombinant insulin-like growth factor (IGF)-I in children with severe IGF-I deficiency due to growth hormone insensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 3. P. 902–910.

1461. Backeljauw P.F., Kuntze J., Frane J. et al. Adult and near-adult height in patients with severe insulin-like growth factor-I deficiency after long-term therapy with recombinant human insulin-like growth factor-I // Horm. Res. Paediatr. 2013. Vol. 80. N. 1. P. 47–56.

https://t.me/medicina_free

1462. Laron Z., Ginsberg S., Lilos P. et al. Long-term IGF-I treatment of children with Laron syndrome increases adiposity // Growth Horm. IGF Res. 2006. Vol. 16. N. 1. P. 61–64.

1463. Perry J.K., Emerald B.S., Mertani H.C., Lobie P.E. The oncogenic potential of growth hormone // Growth Horm. IGF Res. 2006. Vol. 16. N. 5–6. P. 277–289.

1464. Bright G.M., Mendoza J.R., Rosenfeld R.G. Recombinant human insulin-like growth factor-1 treatment: ready for primetime // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2009. Vol. 38. N. 3. P. 625–638.

1465. Rosenbloom A.L. The role of recombinant insulin-like growth factor I in the treatment of the short child // Curr. Opin. Pediatr. 2007. Vol. 19. N. 4. P. 458–464.

1466. Lazar L., Padoa A., Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 3483–3489.

1467. Arrigo T., Cisternino M., Galluzzi F. et al. Analysis of the factors affecting auxological response to GnRH agonist treatment and final height outcome in girls with idiopathic central precocious puberty // Eur. J. Endocrinol. 1999. Vol. 141. P. 140–144.

1468. Klein K.O., Barnes K.M., Jones J.V. et al. Increased final height in precocious puberty after long-term treatment with LHRH agonists: the National Institutes of Health experience // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 4711–4716.

1469. Carel J.C., Lahlou N., Roger M. et al. Precocious puberty and statural growth // Hum. Reprod. Update. 2004. Vol. 10. P. 135–147.

1470. Pasquino A.M., Pucarelli I., Accardo F. et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 190–195.

1471. Mul D., Oostdijk W., Otten B.J. et al. Final height after gonadotrophin releasing hormone agonist treatment for central precocious puberty: the Dutch experience // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 (Suppl. 1). P. 765–772.

1472. Cassio A., Cacciari E., Balsamo A. et al. Randomised trial of LHRH analogue treatment on final height in girls with onset of puberty aged 7.5–8.5 years // Arch. Dis. Child. 1999. Vol. 81. P. 329–332.

1473. Antoniazzi F., Cisternino M., Nizzoli G. et al. Final height in girls with central precocious puberty: comparison of two different luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatments // Acta. Paediatr. 1994. Vol. 83. P. 1052–1056.

1474. Carel J.C., Hay F., Coutant R. et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment of girls with constitutional short stature and normal pubertal development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 3318–3322.

1475. Bouvattier C., Coste J., Rodrigue D. et al. Lack of effect of GnRH agonists on final height in girls with advanced puberty: a randomized long-term pilot study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 3575–3578.

1476. Lanes R., Soros A., Jakubowicz S. Accelerated versus slowly progressive forms of puberty in girls with precocious and early puberty: gonadotropin suppressive effect and final height obtained with two different analogs // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17. P. 759–766.

1477. Tuvemo T. Treatment of central precocious puberty // Expert Opin. Investig. Drugs. 2006. Vol. 15. P. 495–505.

1478. Lazar L., Pertzelan A., Weintrob N. et al. Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty gonadotropin-suppressive therapy and final height // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 4127–4132.

1479. Carel J.C. Management of short stature with GnRH agonist and co-treatment with growth hormone: a controversial issue // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 226–233.

1480. Pasquino A.M., Pucarelli I., Roggini M. et al. Adult height in short normal girls treated with gonadotropin-releasing hormone analogs and growth hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. P. 619–622.

1481. Tuvemo T., Jonsson B., Gustafsson J. et al. Final height after combined growth hormone and GnRH analogue treatment in adopted girls with early puberty // Acta. Paediatr. 2004. Vol. 93. P. 1456–1462.

https://t.me/medicina_free

1482. Mul D., Oostdijk W., Waelkens J.J. et al. Final height after treatment of early puberty in short adopted girls with gonadotrophin releasing hormone agonist with or without growth hormone // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2005. Vol. 63. P. 185–190.
1483. Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A. et al. ESPE-LWPES GnRH Analogs Consensus Conference Group, consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children // Pediatrics. 2009. Vol. 123. P. e752–e762.
1484. Clayton P.E., Cianfarani S., Czernichow P. et al. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 3. P. 804–810.
1485. Carel J.C., Ecosse E., Nicolino M. et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry // BMJ. 2002. Vol. 325. N. 7355. P. 70.
1486. Reiter E.O., Lindberg A., Ranke M.B. et al. The KIGS experience with the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic GH deficiency // Horm. Res. 2003. Vol. 60 (Suppl. 1). P. 68–73.
1487. Mericq M.V., Eggers M., Avila A. et al. Near final height in pubertal growth hormone (GH)-deficient patients treated with GH alone or in combination with luteinizing hormone-releasing hormone analog: results of a prospective, randomized trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 2. P. 569–573.
1488. Saggese G., Federico G., Barsanti S., Fiore L. The effect of administering gonadotropin-releasing hormone agonist with recombinant-human growth hormone (GH) on the final height of girls with isolated GH deficiency: results from a controlled study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 5. P. 1900–1904.
1489. Tanaka T., Satoh M., Yasunaga T. et al. When and how to combine growth hormone with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue // Acta. Paediatr. Suppl. 1999. Vol. 88. N. 428. P. 85–88.
1490. Leschek E.W., Jones J., Barnes K.M. et al. Six-year results of spironolactone and testolactone treatment of familial male-limited precocious puberty with addition of deslorelin after central puberty onset // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 1. P. 175–178.
1491. Feuillan P.P., Jones J., Cutler G.B.Jr. Long-term testolactone therapy for precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. N. 3. P. 647–651.
1492. Nunez S.B., Calis K., Cutler G.B.Jr. et al. Lack of efficacy of fadrozole in treating precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 12. P. 5730–5733.
1493. Feuillan P., Calis K., Hill S. et al. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 6. P. 2100–2106.
1494. Hero M., Toiviainen-Salo S., Wickman S. et al. Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. N. 7. P. 1536–1543.
1495. Rudman D., Goldsmith M., Kutner M., Blackston D. Effect of growth hormone and oxandrolone singly and together on growth rate in girls with X chromosome abnormalities // J. Pediatr. 1980. Vol. 96. N. 1. P. 132–135.
1496. Joss E., Zuppinger K. Oxandrolone in girls with Turner's syndrome. A pair-matched controlled study up to final height // Acta. Paediatr. Scand. 1984. Vol. 73. N. 5. P. 674–679.
1497. Sybert V.P. Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy // J. Pediatr. 1984. Vol. 104. N. 3. P. 365–369.
1498. Sas T.C., Gault E.J., Zeger Bardsley M. et al. Safety and efficacy of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome: evidence from recent studies and recommendations for use // Horm. Res. Paediatr. 2014. Vol. 81. N. 5. P. 289–297.
1499. Menke L.A., Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S.M. et al. Efficacy and safety of oxandrolone in growth hormone-treated girls with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 3. P. 1151–1160.

https://t.me/medicina_free

1500. Zeger M.P., Shah K., Kowal K. et al. Prospective study confirms oxandrolone-associated improvement in height in growth hormone-treated adolescent girls with Turner syndrome // Horm. Res. Paediatr. 2011. Vol. 75. N. 1. P. 38–46.

1501. Gault E.J., Perry R.J., Cole T.J. et al. Effect of oxandrolone and timing of pubertal induction on final height in Turner's syndrome: randomised, double blind, placebo controlled trial // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d1980.

1502. De Waal W.J., Greyn-Fokker M.H., Stijnen T. et al. Accuracy of final height prediction and effect of growth-reductive therapy in 362 constitutionally tall children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. N. 3. P. 1206–1216.

1503. Venn A., Bruinsma F., Werther G. et al. Oestrogen treatment to reduce the adult height of tall girls: long-term effects on fertility // Lancet. 2004. Vol. 364. N. 9444. P. 1513–1518.

1504. Barnard N.D., Scialli A.R., Bobela S. The current use of estrogens for growth-suppressant therapy in adolescent girls // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2002. Vol. 15. N. 1. P. 23–26.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Глава 3

Физиология пубертата и нарушения полового созревания

ДЭННИС М. СТАЙН, МЕЛВИН М. ГРУМБАХ

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Половое созревание представляет собой не отдельное событие, а скорее этап развития функции половых желез и онтогенеза гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы от появления зародыша до полного полового созревания и появления способности к зачатию.
- В период полового созревания формируются вторичные половые признаки, происходит скачок роста, что приводит к выраженному половому диморфизму взрослых людей. Возникает способность к размножению, появляются выраженные психологические изменения.
- Выделяют гонадархе, или начало секреции стероидных гормонов половых желез, и адренархе — начало секреции андрогенов надпочечников. Это два отдельных процесса, которые следует рассматривать независимо друг от друга, поскольку хронологическая взаимосвязь между развитием этих двух событий может варьировать у разных людей.
- Согласно международным данным, возраст полового созревания у женщин за последние несколько десятилетий снизился. Одним из факторов этого может быть широкое распространение ожирения.
- Открытие новых генов, участвующих в регулировании контроля гипоталамуса над половым созреванием, в значительной степени расширяет наши возможности понимания причин замедления полового созревания и ППС. Однако в настоящее время остаются неясными комплексные механизмы, запускающие нормальное половое развитие в определенном возрасте.
- При оценке полового созревания детей и подростков необходимо использовать высокоспецифичные и высокочувствительные методы в соответствии со стандартами в педиатрии. Для оценки уровня половых стероидных гормонов следует использовать ВЭЖХ/масс-спектрометрию, либо необходимо с особой тщательностью проводить экстракцию материала и ручной иммунологический анализ.
- Явные успехи в лечении злокачественных новообразований у детей оказали дополнительное воздействие на половое созревание. При этом отмечают ППС или задержку полового созревания, часто выявляют влияние на способность к оплодотворению.

Половое созревание представляет собой не отдельное событие, а скорее этап развития функционирования половых желез и онтогенеза гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы от появления зародыша до полного полового созревания и появления способности к зачатию. В период полового созревания возникают вторичные половые признаки, происходит скачок роста, что приводит к выраженному половому диморфизму у взрослых людей, формируется способность к оплодотворению и возникают

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

глубокие психологические изменения [1]. Эти изменения связаны со стимуляцией половых желез гонадотропинами гипофиза и дальнейшим повышением содержания стероидных половых гормонов.

Человек стал одним из наиболее успешных в отношении воспроизведения млекопитающим, и многие антропологи связывают этот успех с более длительным периодом роста и развития человека и большей отсрочкой времени наступления полового созревания [2]. Нужно выделить стадию роста в детском возрасте и подростковом возрасте. Последний включает так называемый подростковый, или пубертатный, скачок роста (рис. 3.1). Даже у наших ближайших биологических родственников — шимпанзе, организм которых созревает в 2 раза быстрее, чем организм человека, — нельзя четко выделить эти две стадии, в том числе у них не бывает уникального для

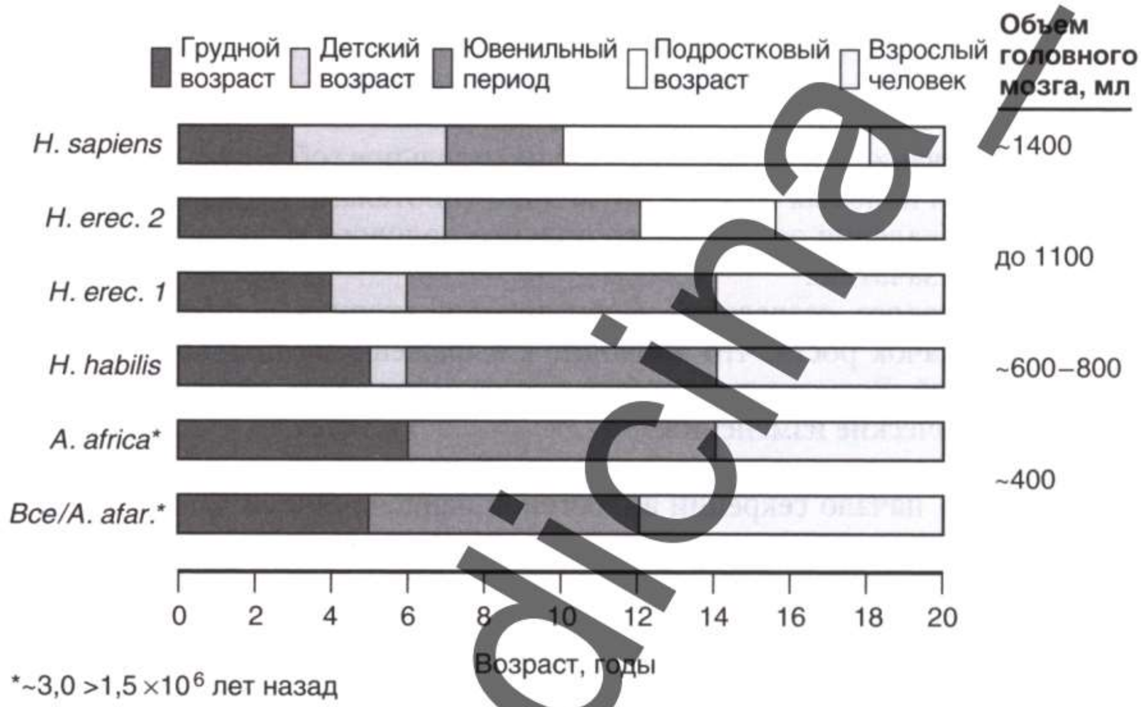


Рис. 3.1. Эволюция постнатального роста и развития в первые 20 лет жизни человека. Представлены следующие виды: *A. afar.* — афарский австралопитек, *Australopithecus afarensis,* «двуногий шимпанзе»; *A. africa.* — африканский австралопитек, *Australopithecus africanus*; *H. habilis* — человек умелый, *Homo habilis*, создатель инструментов; *H. erec. 1* — ранний человек прямоходящий, *Homo erectus*; *H. erec. 2* — поздний человек прямоходящий, *Homo erectus*; *H. sapiens* — человек разумный, *Homo sapiens*. Ранние виды австралопитеков из Южной Африки — 3–1,5 млн лет назад. *H. afarensis*, несмотря на тот факт, что относился к гоминидам (семейство, включающее все виды человека), сохранил многие анатомические особенности негоминид, в частности объем его мозга составлял около 400 мл — при объемах мозга *H. habilis* 650–800 мл, раннего *H. erectus* — 850–900 мл, позднего *H. erectus* до 1100 мл и современного *H. sapiens* около 1400 мл. К грудному возрасту относится период, когда молоко матери служит единственным и наиболее важным источником питательных веществ, и в доиндустриальном обществе грудной возраст заканчивался приблизительно в 36 мес. Детство — период после отнятия от груди, когда ребенок зависит от других людей в отношении получения пищи и защиты; период заканчивается, когда масса головного мозга достигает приблизительно взрослого уровня — это возраст около 7 лет. Ювенильная стадия описывает детей препубертатного возраста, выживаемость которых больше не зависит от их родителей. Подростковый возраст, который начинается с момента наступления полового созревания, завершается, когда рост ребенка достигает взрослого (Moggi-Cecchi; Conroy и Kuykendall). Характер роста для *A. afarensis* не отличается от такового у шимпанзе (*Pantroglodytes*). Обратите внимание, что впервые фаза детства появляется у *H. habilis* (приблизительно 2 млн лет назад), а впервые фаза подростка — у *H. erectus 2* (около 500 000 лет назад); вид *H. sapiens* возник приблизительно 120–150 тыс. лет назад [Из Bogin B. Growth and development: recent evolutionary and biocultural research // Boaz N.T., Wolfe L.D. (eds). Biological Anthropology: The State of the Science. Bend, OR: International Institute for Human Evolutionary Research, 1995. P. 49–70; addional data from Moggi-Cecchi J. Questions of growth // Nature. 2001. Vol. 414. P. 595–597; and Conroy G.C., Kuykendall K. Paleopediatrics: or when did human infants really become human? // Am. J. Phys. Anthropol. 1995. Vol. 98. P. 121–131]

https://t.me/medicina_free

человека подросткового скачка роста. Изучение и практическое освоение поведения взрослых людей, связанного с сексом и воспитанием детей, особенно в отношении обеспечения детей (не только грудного возраста) пищей, — явление, уникальное для человека. Оно имеет критическое значение для успеха человека как вида: «построение более здорового, более совершенного тела и формирование успешного биологического поведения, а также приспособление к культурным условиям, наступающие еще до полового созревания, позволяют значительно улучшить здоровье, физическое состояние во взрослом возрасте и обеспечить бóльшую продолжительность жизни» [2]. Эволюционному формированию подросткового периода в истории предшествовало появление первых инструментов. Это указывает на то обстоятельство, что эволюция детского и подросткового периодов в жизни человека, этот уникальный характер роста и развития оказывают значительное влияние на успешное размножение людей.

В развитых странах физиологическое созревание наступает раньше, чем психосоциальное, что привод к расхождению между биологическими этапами развития и психосоциальными ожиданиями и выполняемой ролью (рис. 3.2) [3]. В далеком прошлом, например в период неолита или во времена античности, такого расхождения не было, потому что менархе наступало приблизительно в том возрасте, когда человек был способен к воспроизведению потомства. По мере роста численности населения, развития сельского хозяйства и роста городов менархе наступало позже, и более сложный характер жизни человека приводил к тому, что человек стал принимать на себя роль взрослого позже. В настоящее время менархе наступает раньше, однако возраст социального взросления по-прежнему наступает позже, что вызывает расхождения, аналогов которых, возможно, не встречалось ранее в истории человека. Благодаря изучению эволюции человека мы можем многое понять о тех состояниях, с которыми сталкивается сейчас медицина, а также о половом созревании, и в настоящее время изучение эволюционной биологии рекомендовано в качестве обязательного предмета Ассоциацией американских медицинских колледжей [4].

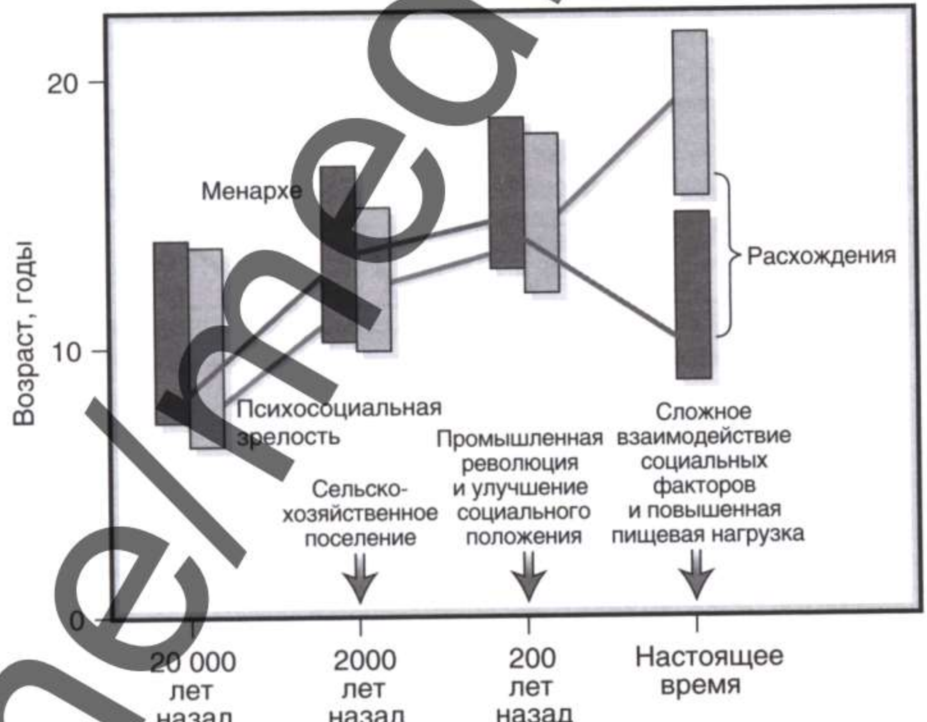


Рис. 3.2. Взаимосвязь между наиболее вероятным возрастом наступления менархе (*фиолетовым цветом*) и достижением психосоциальной зрелости (*розовым цветом*) за последние 20 тыс. лет до настоящего времени. Расхождение во времени между этими двумя процессами — современный феномен. [Из Gluckman P.D., Hanson M.A. Evolution, development, and timing of puberty // Trends Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 17. P. 7–12]

https://t.me/medicina_free

НАРУШЕНИЯ СО СТОРОНЫ ПЛОДА, ПРИВОДЯЩИЕ К РАЗВИТИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВО ВЗРОСЛОМ ВОЗРАСТЕ

Патология, возникающая в зародышевый период и в период новорожденности, оказывает долгосрочное воздействие на организм человека. Как показано в продольных исследованиях, низкая масса тела при рождении с дальнейшей быстрой ее прибавкой в период грудного вскармливания (так называемое наверстывание роста) приводит к высокому росту в детском возрасте и раннему половому созреванию. Недостаточное питание в пренатальном периоде и МРГВ ведут к более быстрому наступлению менархе и адренархе [5], а также их вторичный эффект заключается в усиленном питании в постнатальный период, что приводит к избытку массы тела или к ожирению и также ускоряет наступление полового созревания. На рис. 3.3 показана взаимосвязь между избытком жировой ткани и ранним половым созреванием. В проспективном исследовании было показано, что при массе тела при рождении меньше ожидаемой (то есть при низком отношении наблюдаемой массы тела при рождении ребенка к медиане массы тела, соответствующей возрасту матери, массе, росту, наличию родов в анамнезе, полу ребенка и гестационному возрасту) и при более высоком ИМТ в возрасте 8 лет происходит более раннее наступление менархе [6]. У девочек с более высоким



Рис. 3.3. Предполагаемый механизм связи между ожирением в детском возрасте и развитием инсулинорезистентности в раннем подростковом возрасте, а также в период полового созревания. Ожирение в детском возрасте и предрасположенность к развитию висцерального ожирения после ограничения внутриматочного роста приводят к инсулинорезистентности и периферической гиперинсулинемии. Инсулин действует на различные органы, в том числе надпочечники, печень, яичники и жировые клетки, что обеспечивает повышение биодоступности половых стероидных гормонов. Их повышенное содержание в тканях и циркуляция у детей с препубертатным ожирением могут оказывать небольшое локальное воздействие или вызывать раннюю активацию гипоталамо-гипофизарного полового созревания и раннее появление способности к размножению. [Из Ahmed M.L., Ong K.K., Dunger D.B. Childhood obesity and the timing of puberty // Trends Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 20. P. 237–242]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ростом при меньшей массе тела при рождении и более высокими показателями ИМТ в возрасте 8 лет также отмечают более раннее наступление менархе [7]. В продольном исследовании выявлена корреляция между быстрым набором массы тела в возрасте с 2-го по 9-й месяц, но не позже, с более высоким ИМТ в возрасте 10 лет и более ранним наступлением менархе [8].

Во многих международных исследованиях выявлена взаимосвязь между низкой массой тела при рождении или компенсаторной прибавкой роста и развитием хронических заболеваний во взрослом возрасте. Показана обратная взаимосвязь между массой тела при рождении и скоростью постнатального роста (а не недоношенностью как таковой) и риском смерти от сердечно-сосудистых причин или распространенности синдрома инсулинорезистентности (то есть метаболического синдрома, или синдрома X), который включает артериальную гипертензию, нарушение толерантности к глюкозе и повышение уровня триглицеридов, а также увеличивающийся список других проявлений. Это связано с программированием метаболизма на этапе зародышевого развития и в период новорожденности, когда ранние изменения, необходимые для увеличения вероятности выживания при наличии трудных внутриматочных условий, приводят к развитию нарушений в дальнейшем. Развитие инсулинорезистентности, которая, возможно, лежит в основе большинства упомянутых нарушений или становится единственным проявлением данного синдрома, может быть связано с ограничением использования питательных веществ мышцами для их сохранения для работы головного мозга. Этот механизм может минимизировать повреждения ЦНС плода в периоды недостаточного питания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЗРАСТА ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ И МЕНАРХЕ

Несмотря на то обстоятельство, что, по историческим данным, половое созревание в настоящее время наступает раньше, в большинстве своем эти данные основаны на сообщениях о возрасте наступления менархе (табл. 3.1) [9, 10]. За несколько лет до наступления менархе у девочек появляются первые вторичные половые признаки, и, по данным современных исследований, коэффициент корреляции между возрастом наступления менархе и возрастом полового созревания составляет всего 0,37, что указывает на тот факт, что ряд факторов, влияющих на эти показатели, совпадает, а ряд — отличается [11]. Изменения показателей здоровья и социально-экономических данных в регионах, в которых проводили сбор этих данных за несколько десятилетий, привели к тому, что интерпретация современных данных представляет определенные сложности.

Таблица 3.1. Сравнительные показатели возраста наступления менархе по данным различных исследований

Исследование	Год	План исследования	Оценка	n	Возраст менархе, годы				Комментарии
					Всего	Европеоиды (Е)	Негроиды (Н)	Мексиканцы (М)	
Britain	1969	Продольное	Пробит	192 (Е)	12,43	13,5	—	—	—
NHES III	1963–1970	Перекрестное	Отзыв	3272		Родились в период 1940–1960: 12,8	12,52	—	
						Родились в период 1890–1910: 13,5	—	—	

https://t.me/medicina_free

Исследование	Год	План исследования	Оценка	*n*	Возраст менархе, годы				Комментарии
					Всего	Европеоиды (Е)	Негроиды (Н)	Мексиканцы (М)	
NHANES III	1988–1994	Перекрестное	Да/Нет	330 (Е)		12,7	12,3	12,5	Возраст менархе Н < Е
			Пробит	419 (Н)					
				419 (М)					
NHANES III	1988–1994	Перекрестное	Да/Нет	2510	12,43	—	—	—	Возраст менархе Н < Е
			Пробит	710 (Е)		12,6	12,06	12,3	
				917 (Н)					
				883 (Е)					
PROS	1992–1993	Перекрестное	Статус кво	17077 (Е)		12,9	12,16		Возраст менархе Н < Е
			Пробит	1638 (Н)					
NHLB Growth	1987–1997	Продольное	Отзыв	1092 (Е)		12,7	12,1		Возраст менархе Н < Е
				1164 (Н)					ИМТ в обратной зависимости от возраста менархе
									—
Bogalusa	1973–1974	Перекрестное		5552		12,7	12,9		—
	1992–1994	Перекрестное				12,5	12,1		
	1973–1994	Продольное		2508		12,6	12,3		Возраст менархе Н < Е
									ИМТ в обратной зависимости от возраста менархе
NHES	1963–1970	Статус кво	Да/Нет	3272	12,75	12,8	12,48		—
			Статус кво						
	1988–1994	Статус кво	Медиана	1414	12,54	12,6	12,14		Возраст менархе NHANES III < NHES
			Да/Нет						Растущее различие по возрасту
									Менархе у представителей европеоидной и негроидной рас
									ИМТ в обратной зависимости от возраста менархе

Примечания. NHANES — National Health and Nutrition Examination Surveys (Национальное исследование по здоровью и питанию); NHES — National Health Examination Survey (Национальное исследование по здоровью); NHLB — Growth, National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study (исследование Национального института сердца, легких и кровообращения в отношении роста и здоровья); PROS — Pediatric Research in Office Settings (педиатрические исследования в амбулаторных условиях). Из Styne D.M. Puberty, obesity and ethnicity // Trends Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 15. P. 472–478.

https://t.me/medicina_free

При уточнении возраста наступления менархе у женщин в менструальном периоде точность результатов будет в пределах 1 года (в 90% случаев) в том случае, если вопрос задают в течение 30 лет после наступления менархе [12]. Для сбора данных в настоящее время задают вопрос «Есть ли у вас сейчас менструации?» с вариантами ответа «Да» или «Нет». Вместе с тем результаты опросов отчасти зависят от социального давления, связанного с принадлежностью к той или иной культурной и социально-экономической группе [13].

Наиболее точный метод оценки полового созревания — физикальное исследование с пальпацией гонад или молочных желез квалифицированными специалистами. Даже для квалифицированного специалиста может представлять трудности выявление 2-й стадии развития молочной железы у девочек с избыточной массой тела при физическом обследовании (хотя обычно на 3-й стадии развития результаты очевидны). Визуальное определение степени развития (не по фотографиям) несколько уступает данным физикального обследования и пальпации, при оценке состояния тканей молочной железы у девочек с ожирением или степени развития яичек у мальчиков возможны ошибки. По данным Третьего национального опроса по состоянию здоровья и питания (NHANES III) (и в Национальном опросе по состоянию здоровья [NHES], который прошел более чем на 20 лет раньше), использовали методику визуального осмотра с участием нескольких специалистов. При этом отмечали расхождения между данными, представленными различными специалистами. В исследовании Pediatric Research in the Office Setting (PROS) — педиатрическом исследовании в лабораторных условиях, проводившемся под эгидой Американской академии педиатрии, педиатры, прошедшие специальную подготовку, медсестры и ассистенты врачей (225 амбулаторных учреждений) использовали пальпацию для оценки полового созревания у 30% участниц и визуальное обследование во всех случаях при оценке полового созревания у 17 070 девочек на территории США [14].

Недостаточное количество квалифицированных сотрудников или отказ пациентов от проведения неудобных для них обследований иногда ведут к необходимости использовать косвенные показатели. Для сообщений о половом созревании можно использовать фотографии или рисунки, представленные самими пациентами или их родителями, но в данном случае корреляция с данными при обследовании врачом или данными осмотра может составлять от 0,48 до 0,91 [15]. На ответы при опросе самих подростков может повлиять желание субъекта соответствовать нормальному уровню развития с точки зрения их восприятия, и результаты могут быть менее точными в некоторых этнических группах по сравнению с другими. То же самое относится и к сообщениям о возрасте наступления менархе. Девочки с ожирением могут переоценивать степень развития молочных желез, а мальчики — рост лобковых волос. Возможна недостаточно точная оценка полового созревания при наличии нарушений обучения, хронических заболеваниях (например, муковисцидоз, болезнь Крона) или психологических проблемах (например, нервная анорексия) [16]. Показана четкая корреляция между результатами опросов и уровнем тестостерона как у мальчиков, так и у девочек, и при отсутствии необходимости в очень точных результатах данные этой оценки можно рассматривать как точные [17]. Несмотря на все трудности, с которыми это сопряжено, физическое обследование остается наилучшим методом для точной оценки в больших популяциях.

Долговременные тенденции в отношении полового созревания и наступление менархе

РАЗВИТЫЕ СТРАНЫ

В развитых европейских странах средний возраст наступления менархе снижался на 2–3 мес за каждые 10 лет на протяжении последних 150 лет. В США снижение составило приблизительно 2–3 мес за каждые 10 лет на протяжении всего прошлого

https://t.me/medicina_free

века [9, 18] (рис. 3.4). Вместе с тем приблизительно в период с 1940 по 1970 г. эта тенденция в таких развитых странах, как США, Австралия и Западная Европа, замедлилась, что может быть связано с улучшением социально-экономического статуса, состояния здоровья и благоприятным влиянием урбанизации. В высокоразвитых странах, где у людей с низким социально-экономическим статусом нет повышенной восприимчивости к болезням или плохого питания, возраст наступления менархе колеблется мало. Ранее возраст менархе увеличивался у подростков с хроническими заболеваниями, и до настоящего времени задержка наступления менархе ассоциируется с наличием серьезных нарушений (такими, как целиакия, бронхиальная астма), при которых не проводят адекватного лечения. Также снизился показатель SD среднего возраста менархе, что указывает на снижение количества представителей с очень поздним половым созреванием, выявляемым, например, среди пациентов с инвалидностью [19]. Обнаружение различных факторов, определяющих сохраняющиеся и менее выраженные долгосрочные тенденции, потребует дополнительных долгосрочных исследований и использования новых методологических подходов в тех областях, где популяции характеризуются оптимальным питанием и здоровьем [20]. Следует отметить, что в отдельных областях Европы отмечают обратные долгосрочные тенденции к увеличению возраста менархе. Это связано с возобновлением физического и психологического стрессов, как уже было отмечено ранее (например, в период Второй мировой войны) [20].

Данные перекрестных и продольных исследований конца XX века показывают возобновление долгосрочной тенденции в США, на которую оказывают влияние этнические факторы [21, 22]. В соответствии с данными исследования National Health Education Study, проведенного в 1973 г. Американским национальным центром статистики здравоохранения, и данными исследования NHANES III, возраст менархе в

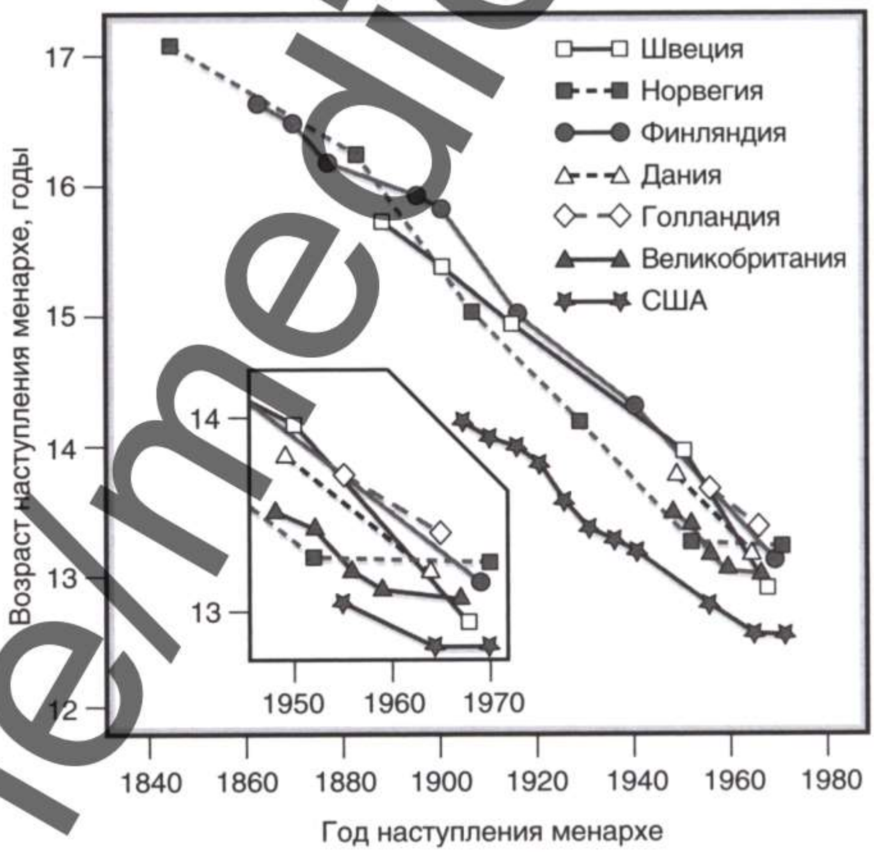


Рис. 3.4. Изменения возраста наступления менархе в странах Западной Европы и США с 1840 по 1978 г. и замедление тенденции приблизительно в 1965 г. [С изменениями из Tanner M., Eveleth P.B. Variability between populations in growth and development at puberty // Berenberg S.R. (ed.). Puberty, Biologic and Psychosocial Components. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfert Kroese, 1975. P. 256–273]

https://t.me/medicina_free

США составил 12,8 года. Данные за 1988–1994 гг. указывают, что медиана возраста составила 12,43 года, что на 0,37 года меньше, чем в 1973 г. [23]. По данным за 20-летний период в исследовании Bogalusa Heart Study, медиана возраста менархе снизилась приблизительно на 9,5 мес у девочек афроамериканского происхождения и на 2 мес у девочек европеоидной расы [24], таким образом, разница составляет 4 мес. В исследовании Bogalusa в возрасте 5 и 9 лет девочки афроамериканского происхождения характеризовались более высоким ростом и более высокой массой тела. Эти факторы указывают на повышенную вероятность наступления менархе до достижения 11 лет. На первых трех этапах полового созревания у девочек афроамериканского происхождения отмечены более выраженные вторичные половые признаки по сравнению с европеоидными девочками того же возраста, и их костный возраст выше. Это может быть связано с более высокой распространенностью ожирения у афроамериканских девочек и генетическим влиянием принадлежности к тому или иному этносу [25–27].

Под ожирением понимают ИМТ (рассчитанный как масса тела в килограммах, разделенная на рост в квадратных метрах) выше 95-го процентиля для возраста, а под избыточной массой тела в соответствии с данными CDC ИМТ выше 85-го процентиля для возраста. Во многих исследованиях сообщают о влиянии эпидемии ожирения и избыточной массы тела у детей на возраст наступления менархе [28, 29]. Во многих перекрестных и продольных исследованиях выявлена обратная взаимосвязь между возрастом наступления менархе или других этапов полового развития и ИМТ или другими показателями ожирения [30, 31]. Если бы диапазон ИМТ при обследовании в 1970-х годах соответствовал диапазону ИМТ в 1990-х годах, то предполагаемый возраст наступления менархе в 1970-х годах был бы таким же, как и в 1990-х годах [32]. Частота избыточной массы тела или ожирения у девочек в возрасте от 8 до 10 лет выше при наличии у них признаков полового созревания или более выраженного развития молочных желез [33]. В исследовании возраста наступления полового созревания у мальчиков из различных этнических групп в США показано ускорение полового созревания на срок от 6 мес до 2 лет, в зависимости от показателя и принадлежности к этнической группе [34]. За исключением задержки в половом созревании при ИМТ менее 15%, влияние избыточной массы тела или ожирения у этих мальчиков, в отличие от девочек в других исследованиях, не отмечено.

Количество продольных исследований ограничено, но они имеют большое значение для оценки долгосрочных тенденций. В продольных исследованиях роста и состояния здоровья, по данным Национального института сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute), зарегистрированы 1266 девочек европеоидного происхождения и 1313 девочек афроамериканского происхождения в возрасте от 9 до 10 лет на протяжении 10 лет и более. Недавно был опубликован отчет по выборке, включающей 1239 девочек из исследования, в котором было показано, что у 10,4% европеоидных девочек, у 23,4% девочек негроидной расы, не относящихся к латиноамериканцам, и у 14,9% девочек латиноамериканского происхождения определялась вторая стадия развития молочной железы к 7 годам; у 18,3, 42,9 и 30,9% соответственно — к 8 годам. Эти данные соответствуют более молодому возрасту по сравнению с результатами исследований 10–30-летней давности. В выборке, включающей 1155 девочек, средний возраст наступления менархе среди европеоидных составил 12,7 года, а среди афроамериканок — 12,1 года. Была показана прямая взаимосвязь между массой тела и ИМТ и возрастом наступления менархе [26]. У 51,6% из этих девочек половое созревание началось с единственного проявления. В тех случаях, когда первым проявлением было развитие молочной железы (телархе), а не появление лобковых волос (адренархе), менархе наступало раньше (12,6 против 13,1 года). Это ассоциировалось с более высокими ИМТ и массой тела, что не соответствует истине для девочек, у которых в первую очередь отмечено адренархе [35]. Полученные данные подтверждают анализ исследования NHANES III, в котором у

https://t.me/medicina_free

девочек с более ранним развитием молочных желез на момент менархе зарегистрированы более высокие показатели ИМТ по сравнению с девочками, у которых в первую очередь развивается адренархе [36].

По данным Национального продольного исследования здоровья подростков (Add Health), у девочек афроамериканского происхождения шанс наступления менархе до достижения возраста 11 лет в 1,55 раза выше, чем у европеоидных девочек [37], а у американок мексиканского происхождения этот показатель в 1,76 раза выше, чем у европеоидных девочек. У девочек азиатского происхождения вероятность полового созревания в возрасте старше 14 лет в 1,65 раза выше, чем у представительниц европеоидной расы. При раннем менархе в 2 раза выше вероятность избыточной массы тела, а у афроамериканок риск избыточной массы тела в 2,57 раза выше при достижении менархе в возрасте до 11 лет. Среди афроамериканок с ранним наступлением менархе у 57,5% ИМТ выше 85-го процентиля, а у 32,5% ИМТ выше 95-го процентиля. Продольное исследование с участием 180 девочек в возрасте от 5 до 9 лет показало, что шанс более раннего полового созревания выше у девочек с более высоким содержанием жировой ткани в организме в возрасте 5 лет; с более высоким содержанием жира, более высоким процентилем по ИМТ и большей окружностью талии в возрасте 7 лет; с большим увеличением доли жировой ткани в организме в период с 5 до 9 лет; с более выраженным увеличением окружности талии в возрасте с 7 до 9 лет [38].

За последние 40 лет возраст наступления менархе у девочки европеоидного происхождения, по данным исследования Fels Longitudinal, оставался стабильным даже при повышении ИМТ, при этом не была отмечена взаимосвязь между двумя показателями. При раннем наступлении менархе отмечена тенденция к увеличению ИМТ после его наступления [39], таким образом подтверждается, что повышение массы тела — не фактор, определяющий возраст наступления менархе, а скорее его последствие, и что долгосрочное изменение ИМТ и среднего возраста наступления менархе могут представлять собой независимые феномены. По данным более короткого продольного исследования длительностью несколько лет, непосредственно после наступления менархе отмечено увеличение ИМТ, окружности талии, окружности бедер и сывороточных уровней ЛГ, андростендиона, тестостерона и ДГЭАС [40].

В соответствии с международными данными подтверждается влияние ИМТ на половое созревание, но более ранний подростковый скачок роста и более высокий рост в детском возрасте не влияют на более высокий рост во взрослом возрасте [41]. По данным продольного исследования, в Дании у детей в 2006 г. отмечено более раннее развитие молочных желез по сравнению с 1991 г. (ожидаемый средний возраст 9,86 и 10,88 года), а также менархе (13,42 и 13,13 года), что нельзя объяснить показателем ИМТ и даже различием значений гонадотропина при учете других действующих факторов [42].

РАЗВИВАЮЩИЕСЯ СТРАНЫ

В странах, где многие люди не получают достаточного питания, особенно большое значение приобретает взаимосвязь социально-экономических условий, питания, затрат энергии, состояния здоровья и полового созревания. В странах с наиболее быстрым развитием, например в городе Оахака (Мексика), Гренландии или Южной Корее, возраст наступления менархе снижается быстрее. В тех странах, где не изменяются стандарты жизни, нет и изменений в возрасте менархе. У некоторых детей сельской местности в Южной Америке и Африке отмечены лучшее состояние здоровья и более раннее наступление полового созревания, а также более высокий рост по сравнению с городскими детьми, что указывает на тенденцию к неблагоприятным условиям в отношении здоровья и питания в перенаселенных городах. Во всем мире показано, что при недостаточном питании менархе наступает в более позднем возрасте [43].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В целом эти данные показывают, что в странах с наиболее трудными условиями жизни, у которых отмечено улучшение социально-экономического статуса, характерно более быстрое снижение возраста наступления менархе. После достижения минимально адекватного уровня питания и состояния здоровья влияние социально-экономического статуса на возраст наступления менархе сводится к минимуму или исчезает. Однако повышение ИМТ может соответствовать более раннему возрасту наступления менархе.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВОЗРАСТ НАСТУПЛЕНИЯ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ И МЕНАРХЕ

Состав пищи и ее калорийность могут влиять на наступление менархе. По данным проспективного продольного Гарвардского исследования здоровья и развития детей (Harvard Longitudinal Studies of Childhood Health and Development), было показано, что менархе наступает в более раннем возрасте у девочек с более высоким ростом и у девочек, употребляющих больше животных и меньше растительных белков, в возрасте 3–5 лет. Также было показано, что они раньше достигают пиковой скорости роста (ПСР) при более высоком потреблении жиров с пищей в возрасте 1–2 лет и более интенсивном потреблении животных белков в возрасте 6–8 лет. При большем потреблении калорий и животного белка за 2 года до пика роста ПСР возрастает, что определяет размеры тела. В Германии и Великобритании была подтверждена связь между более высоким потреблением животного белка и более ранним наступлением менархе [44, 45]. Подтверждено наличие положительных взаимосвязей между более высоким потреблением клетчатки и возрастом наступления менархе по данным 46 стран [46], а в продольном исследовании показано более позднее наступление пубертата и ПСР у девочек, получающих большее количество изофлавонов, что позволяет предполагать более низкий риск развития рака молочной железы при более высоком потреблении клетчатки в препубертатном возрасте [47]. С другой стороны, отказ от мясной пищи в течение всей жизни не влияет на возраст наступления менархе [48], а у детей в возрасте 8–10 лет, в препубертатном периоде диета с низким содержанием жиров при повышении содержания холестерина липопротеинов низкой плотности не влияет на возраст наступления менархе или половое созревание [49]. При приеме с пищей фитоэстрогенов (флавинола, но не лигнина) развитие молочной железы замедлялось, особенно у девочек с более низкими значениями ИМТ [50, 51].

Внутриутробная среда также оказывает влияние на возраст наступления менархе. Макросомия, связанная с наличием сахарного диабета или ожирения у матери, ассоциируется с повышением ИМТ в детском возрасте, что само по себе связано с более ранним половым созреванием и наступлением менархе. Повышение или снижение прибавки массы тела в период беременности также приводит к более раннему развитию менархе, в соответствии с данными Nurses Health Study II [52]. У матерей, являющихся заядлыми курильщиками сигарет, но не марихуаны, отмечают более ранний возраст полового созревания их детей мужского, но не женского пола [53]. При активном потреблении чая возраст наступления менархе и полового созревания у девочек наступает позже, так же как и при большей физической активности матерей в период беременности [54].

Стресс и созревание. Создатели теорий развития жизни стремятся объяснить влияние на возраст полового созревания приемом энергетиков, подавлением стресса, психосоциальной акселерацией, ролью отца в развитии ребенка и собственно развитием ребенка. Каждый из этих факторов может оказывать различное воздействие на время начала и развитие полового созревания [55]. Эволюция оптимизирует распределение ограниченных ресурсов, чтобы обеспечить максимальное физическое развитие и репродуктивный успех [56].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

По разным данным, стрессовое воздействие приводит к более раннему или более позднему наступлению менархе. Воспитание без отца или малый вклад отца в обучение ребенка повышают вероятность более раннего наступления менархе. Вместе с тем, по некоторым данным, это может быть связано с психопатологическими отклонениями в характере отца, которые предшествовали воспитанию без отца в таких ситуациях [57]. В условиях войны возраст мутации голоса у мальчиков возрастает (например, в хоре Баха в период войны за австрийское наследство в 1727–1749 гг.). В период Второй мировой войны и при более поздних военных действиях в бывшей Югославии, по данным исследований, менархе наступало позже [58]. В крупном американском национальном исследовании было показано, что сексуальное насилие ассоциируется с более ранним наступлением полового созревания и менархе по сравнению с контрольной популяцией. Вместе с тем в такой ситуации трудно исключить влияние семейных проблем [59]. Насилие над ребенком в различных формах ассоциируется с более поздним наступлением полового созревания и менархе, по данным крупного исследования в Великобритании, в этой когорте пациентов сексуальное насилие становилось причиной как более раннего, так и более позднего наступления менархе [60].

Генетическое влияние на половое созревание и наступление менархе. В разных странах по-прежнему отмечают различие в возрасте достижения определенных стадий полового развития, даже при стабильных социально-экономических условиях. Так, например, у мальчиков в Японии изменения размеров яичек происходят приблизительно на 1 год раньше, чем у мальчиков в Швейцарии [61]. Несмотря на то обстоятельство, что социально-экономические факторы и факторы окружающей среды обеспечивают хорошее питание, общее состояние здоровья и заботу о грудных детях, возраст наступления полового созревания при нормальном состоянии детей на 60–80% определяется генетическими причинами.

Важная роль генетических факторов в возрасте полового созревания подтверждается сходным возрастом наступления менархе у членов одной этнической группы, а также у матери и дочери и в парах сестер или близнецов [62]. Теоретически соотношения возраста наступление менархе у матери и дочери должны соответствовать возрасту наступления менархе у сестер при воздействии исключительно генетических факторов, однако, поскольку корреляция между организмами сестер выше, чем между организмами матери и дочери, дополнительное влияние должны оказывать факторы окружающей среды. Здесь могут иметь значение факторы питания и долгосрочные тенденции.

При сравнении монозиготных и дизиготных близнецов отмечают более высокую корреляцию возраста наступления различных стадий полового развития в первой группе, что подтверждает влияние генетических факторов. В тех парах монозиготных близнецов, которые росли вместе, регистрируют более сходный возраст наступления менархе по сравнению с парами близнецов, воспитывавшихся отдельно, а у дизиготных близнецов, воспитывавшихся вместе, сходства меньше, чем в обеих группах монозиготных близнецов, что указывает на влияние факторов окружающей среды на генетику. По данным некоторых исследований близнецов, дополнительные генетические факторы на 96% определяют различие в возрасте полового созревания у девочек и на 88% у мальчиков (хотя, по данным других исследований в США, Австралии, Великобритании, Финляндии и Норвегии, генетические эффекты определяют вариабельность на 50–80%). В остальном различия определяются воздействиями окружающей среды на обоих детей или только на одного из них [63, 64].

В настоящее время исследования генов включают полногеномные исследования ассоциаций, которые позволяют подойти к решению сложного вопроса генетического контроля полового созревания и роста. Показана корреляция аллелей возле 6q21 (T) в локусе rs7759938 (*LIN28B*) с более ранним наступлением полового созревания и

https://t.me/medicina_free

более низким ростом детей в препубертатный период, а также с возрастом наступления менархе [65, 66]. Метаанализ данных полногеномных исследований ассоциаций по 17 510 женщинам показал наиболее выраженную связь с возрастом наступления менархе $\times 10^{-9}$ в отношении ближайших генов, включая *TMEM38B, FKTN, FSD1L, TAL2* и *ZNF462*, а следующий по мощности сигнал — в локусе возле гена *LIN28B* (rs7759938; $p=7{,}0\times 10^{-9}$), что также влияет на рост и риск развития рака у взрослых [67]. По данным исследований на тысячах субъектов европейского происхождения, показана связь расположения локуса *MKL2* (миокардин-подобного 2) ($p=8{,}9\times 10^{-9}$) с более ранним наступлением полового созревания со снижением роста в период полового созревания ($p=4{,}6\times 10^{-5}$) и более низким ростом во взрослом возрасте ($p=7{,}5\times 10^{-6}$) как у мужчин, так и у женщин [68]. Расположение возле генов *MAPK3, PXMP3* и *VGLL3* связано с более высоким ростом в препубертатном периоде, более ранним наступлением менархе, а вариант возле *ADCY3-POMC* ассоциировался с повышением ИМТ, снижением роста в период полового созревания и более ранним наступлением полового созревания [68].

ГнРГ типа I и его рецептор также влияют на возраст наступления менархе [69]. Полиморфизмы гена рецептора эстрогена α (*ESR1*) *LEP1875*, XbaI, PvuII и возраст матери на момент рождения (>30 или <30 лет) ассоциировались с возрастом наступления менархе [70, 71]. Не показана взаимосвязь со стадией полового созревания для высокоактивных аллелей *CYP17*, участвующих в формировании эстрогенов, и высокоактивных аллелей *CYP1A2* и *CYP1B1*, продукты генов которых участвуют в метаболизме эстрадиола [72], в то время как у девочек с высокой активностью *CYP3A4** 1B/1B есть аллели, соответствующие нормальному возрасту наступления полового созревания. Наличие варианта rs10235235 гена *CYP3* ассоциируется со снижением риска рака молочной железы у женщин при наступлении менархе в возрасте 15 лет или старше, но такая ассоциация не подтверждается при наступлении менархе в возрасте младше 11 лет [73]. У девочек с более длительными (>8) повторами TAAAA в гене TeBG (*SHBG*) отмечают более поздний возраст наступления менархе по сравнению с меньшим количеством повторов [74]. Для уточнения наиболее важных взаимосвязей нужны дополнительные исследования.

Другие факторы. Отмечают сезонный характер наступления менархе. По данным исследования группы из 3000 американских студентов колледжей, среди рожденных после 1970 г. зафиксирован более ранний возраст наступления менархе, причем пик наступления менархе приходится на июль. К числу факторов, которые, как предполагают, влияют на сезонность наступления менархе, относятся стрессовые воздействия и длина светового дня [75]. В Перу у людей, живущих на больших высотах, отмечают более поздние наступление менархе и половое созревание по сравнению с людьми, живущими на меньших высотах, даже при сходном статусе питания. В Европе зарегистрировано более раннее наступление менархе в северных странах по сравнению с южными [17], что связано с воздействием факторов окружающей среды или генетических факторов [19].

Заболевания при раннем наступлении полового созревания

Во многих международных исследованиях показано, что более ранний возраст наступления менархе ассоциируется с более высоким риском развития рака молочной железы, при этом коэффициент составляет 1,050 (95% доверительный интервал 1,044–1,057; $p<0{,}0001$) для более раннего наступления менархе на 1 год [76]. Риск развития рака молочной железы в пременопаузе снижается на 9% за каждый год отсрочки менархе, и риск развития рака молочной железы в постменопаузе снижается на 4% за 1 год отсрочки менархе [77]. У монозиготных близнецов, дис-

https://t.me/medicina_free

кордантных по развитию болезни, у близнеца с развитием рака половое созревание достигалось раньше, а при конкордантности в отношении развития болезни более раннее наступление менархе ассоциировалось с более ранним выявлением рака молочной железы [78]. Развитие рака молочной железы у женщин ассоциировалось с более высоким ростом и более стройным телосложением в детском возрасте, а также более выраженным скачком роста в возрасте 4–7 и 11–15 лет; более высокий ИМТ также повышал этот риск. Данные показатели имеют особенное значение у женщин с ранним наступлением менархе (в возрасте меньше 12,5 года) [79]. Следует отметить, что в другом исследовании с участием 117 415 женщин было показано, что более высокая масса тела при рождении, рост в возрасте 8 лет, пиковый рост в более раннем возрасте, более высокий рост в возрасте 14 лет и более низкий ИМТ в возрасте 14 лет представляли собой независимые факторы риска развития рака молочной железы, но не оказывали влияния на возраст наступления менархе [80]. Более высокая масса тела в возрасте 8 лет — также фактор снижения риска рака молочной железы [81].

Непрямые данные указывают на возможную связь более раннего наступления менархе с повышением риска гепатоцеллюлярной карциномы. С другой стороны, более поздний возраст наступления менархе (больше 14 лет) ассоциируется с повышенным риском развития глиомы или неходжкинской лимфомы [82, 83].

Данные продольного исследования Felsy девочек европеоидного происхождения показали, что при возрасте менархе менее 11,9 года, по данным самостоятельного наблюдения (классифицировано как раннее менархе; 23% выборки), отмечено наличие таких сердечно-сосудистых факторов риска, как повышение артериального давления и нарушение толерантности к глюкозе, не связанное с конституцией тела [84].

Национальные тенденции в отношении полового созревания

ПРЕДЕЛЫ НОРМАЛЬНОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

В опросник по состоянию здоровья в США (Health Examination Survey — HES) включали участников в возрасте 12 лет. Несмотря на то обстоятельство, что этот опросник можно использовать для определения верхних пределов нормального полового созревания, он неинформативен в отношении нижних пределов возраста наступления полового созревания [25, 85]. В продольном исследовании (табл. 3.2 и 3.3), включавшем мальчиков и девочек европеоидного происхождения в возрасте 9,5 года, был более четко показан средний возраст достижения определенных стадий полового созревания [86], однако это исследование было начато слишком поздно для включения здоровых детей, у которых половое созревание началось раньше. В двух исследованиях использовали данные NHANES III. В одном было показано, что 2-я стадия развития молочной железы у афроамериканок, американок мексиканского происхождения и европеоидных пациенток наступает в возрасте 9,5; 9,8 и 10,3 года соответственно, а 2-я стадия лобкового оволосения — в возрасте 9,5; 10,3 и 10,5 года соответственно, по данным выборки, включавшей 1623 девочки [87]. В другом исследовании было показано, что возраст наступления 2-й стадии развития молочной железы составил 9,5 года для афроамериканок, 9,8 года для американок мексиканского происхождения и 10,4 года для европеоидных американок, в то время как лобковое оволосение 2-й стадии было достигнуто в возрасте 10,4 года у европеоидных американок, 9,4 года у афроамериканок и 10,6 года у американок мексиканского происхождения в выборке, включавшей 2145 девочек [88].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.2. Описательная статистика времени наступления стадий полового созревания у женщин

Стадии развития молочной железы				
	Начало стадии		Средний возраст для стадии	
Стадия	Средний возраст, годы	SD	Средний возраст, годы	SD
2-я стадия				
Roche et al. (штат Огайо)	11,2	0,7	11,3	1,1
Herman-Giddens et al. (США)				
Афроамериканки	8,9	1,9		
Европеоиды	10,0	1,8		
3-я стадия				
Roche et al. (штат Огайо)	12,0	1,0	12,5	1,5
Herman-Giddens et al. (США)				
Афроамериканки	10,2	1,4		
Европеоиды	11,3	1,4		
4-я стадия				
Roche et al. (штат Огайо)	12,4	0,9		
Лобковое оволосение по Таннеру				
2-я стадия по Таннеру				
Roche et al. (штат Огайо)	11,0	0,5		
Herman-Giddens et al. (США)				
Афроамериканки	8,8	2,0		
Европеоиды	10,5	1,7		
3-я стадия по Таннеру				
Roche et al. (штат Огайо)	11,8	1,0		
Herman-Giddens et al. (США)				
Афроамериканки	10,4	1,6		
Европеоиды	11,5	1,2		
4-я стадия по Таннеру				
Roche et al. (штат Огайо)	12,4	0,8		
Менархе				
Herman-Giddens et al. (США)				
Афроамериканки	12,2	1,2		
Европеоиды	12,9	1,2		
Доля пациенток с менструациями	**В возрасте 11 лет**		**В возрасте 12 лет**	
Афроамериканки	27,9%*		62,1%	
Европеоиды	13,4%*		35,2%	
Появление подмышечного оволосения (2-я стадия)				
Афроамериканки	10,1±2,0			
Европеоиды	11,8±1,9			

* У девочек афроамериканского происхождения пубертатный период наступал в среднем на 1–1,5 года раньше, чем у девочек европеоидного происхождения, а менструации — на 8,5 мес раньше.
Из Roche A.F., Weilens R., Attie K.M. et al. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths // J. Pediatr. Endocrinol. 1995. Vol. 8. P. 11–18; Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network // Pediatrics. 1997. Vol. 99. P. 505–512.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.3. Описательная статистика по времени наступления стадии полового созревания у европеоидных мужчин (штат Огайо)

Стадия	Начало стадии		Средний возраст для стадии	
	Средний возраст, годы	SD	Средний возраст, годы	SD
Стадия развития половых органов				
2	11,2	0,7	11,3	1,0
3	12,1	0,8	12,6	1,0
4	13,5	0,7	14,5	1,1
5	14,3	1,1	—	—
Стадия лобкового оволосения				
2	11,2	0,8	11,3	0,9
3	12,1	1,0	12,4	1,0
4	13,4	0,9	13,7	0,9
5	14,3	0,8	14,8	1,0
6	15,3	0,8	—	—

Примечание. Из Roche A.F., Wellens R., Attie K.M. et al. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths // J. Pediatr. Endocrinol. 1995. Vol. 8. P. 11–18.

Поскольку исследование PROS было начато в возрасте 3 лет, но завершилось в возрасте 12 лет, в это исследование не вошла группа здоровых детей, у которых половое созревание началось позже, несмотря на то, что статистический метод с использованием пробит-анализа* позволяет оценивать развитие явлений даже в тех случаях, когда только в части исследуемой популяции было отмечено данное явление [14]. Это исследование было подвергнуто критике, так как группа исследуемых из произвольной выборки не была сопоставлена по многим факторам, которые учитывают в национальном исследовании, например в NHANES. SD в описанном ранее продольном исследовании было низким, составило в большинстве случаев 1 год или меньше, в то время как в перекрестном исследовании PROS отмечено более высокое SD, составившее приблизительно 2 года. В любом исследовании по половому созреванию был показан предел верхнего порога возраста в кривой наступления полового созревания, так как при наиболее выраженной конституциональной задержке полового созревания (КЗПС) очень редко оно наступает в возрасте младше 18 лет. Возможно искажение нормального возраста наступления полового созревания, и диапазон будет включать более ранний возраст.

Исследование возраста стадии полового созревания у детей в NHANES показало, что при нормальных значениях ИМТ признаки полового созревания появляются в возрасте до 8 лет менее чем у 5% европеоидных девочек нелатиноамериканского происхождения, хотя телархе отмечают в возрасте до 8 лет у 12–19% афроамериканок нелатиноамериканского происхождения и американок мексиканского происхождения с нормальным ИМТ; 5-й процентиль в отношении менархе отмечают на 0,8 года раньше для афроамериканок нелатиноамериканского происхождения по сравнению с европеоидными девочками нелатиноамериканского происхождения [31]. Несмотря на то обстоятельство, что частота выявления лобкового оволосения составляет до 3% у девочек 8 лет с нормальными показателями ИМТ для всех национальностей, этот показатель регистрируют в более раннем возрасте в группах этнических меньшинств. При более высоких значениях ИМТ у девочек достоверно выше частота телархе в возрасте от 8 до 9,6 года и пубархе от 8 до 10,2 года — по сравнению с девочками с нормальным ИМТ. Достоверно чаще менархе развивается у девочек более раннего возраста с повышением ИМТ. При нормальных значениях ИМТ у мальчиков лобковое

* Пробит-анализ — один из методов регрессионного анализа. (*Примеч. ред.*)

t.me/medicina — free
https://t.me/medicina_free

оволосение в возрасте до 10 лет развивается менее чем в 2% случаев. Авторы исследования сделали вывод, что половое созревание у девочек с нормальными значениями ИМТ в возрасте до 8 лет следует рассматривать как преждевременное. Эти данные подтверждают результаты других анализов исследования NHANES III, согласно которым у девочек с более высокой массой тела телархе возникает раньше, чем пубархе, а у мальчиков с более высокой массой тела — пубархе раньше, чем гонадархе [36].

Последние наиболее крупные исследования возраста наступления полового созревания с участием представителей различных рас и национальностей с выборкой, включавшей 4131 мальчика американского происхождения в возрасте от 6 до 16 лет, показали, что средний возраст полового созревания, достигшего 2-й стадии по шкале Таннера, для европеоидных мальчиков нелатиноамериканского происхождения составил 10,14 года, для афроамериканцев — 9,14 года, для мальчиков латиноамериканского происхождения — 10,04 года. Для 2-й стадии лобкового оволосения возраст составил 11,47; 10,25 и 11,43 года соответственно. Средний возраст увеличения объема яичек выше 3 мл составил 9,95 года для мальчиков европеоидного происхождения, 9,71 — для афроамериканцев; а больше 4 мл — для 11,46; 11,75 и 11,29 года соответственно [34].

С учетом всех этих данных представляется разумным определить возраст нормального начала полового созревания как 8 лет для девочек и 9 лет для мальчиков. Следует принимать во внимание роль ИМТ. У мальчиков с ожирением в целом половое созревание начинается раньше, особенно при наличии мутаций MCR4, но также показана связь ожирения с задержкой полового развития.

По данным испанских исследователей, чем раньше наступает половое созревание у здоровых девочек, тем больше длительность полового созревания до наступления менархе. В одном из этих исследований у девочек с началом полового созревания в 9, 10, 11, 12 и 13 лет менархе было отмечено через 2,77; 2,27; 1,78; 1,44 и 0,65 года соответственно, что указывает на тенденцию к нормализации, и таким образом возраст наступления менархе оставался сравнительно стабильным в группе в целом [89]. Эти данные позволяют предполагать, что более раннее наступление первых стадий полового созревания может не оказывать значительного влияния на возраст наступления менархе. Эти данные противоречат предположению о более раннем возрасте наступления полового созревания у мальчиков и девочек голландского и шведского происхождения [19].

Таким образом, эти данные показывают, что половое развитие у девочек афроамериканского происхождения наступает раньше, чем у девочек европеоидного происхождения, независимо от социально-экономических условий. Есть данные о том, что повышение значений ИМТ в детском возрасте ассоциируется с более ранним половым созреванием. Это может объяснять некоторое увеличение возрастных различий между этими этническими группами и позволяет предполагать, что в связи с увеличением процентилей ИМТ в целом в популяции возраст наступления полового созревания в дальнейшем снизится. Также могут играть роль факторы окружающей среды. Несмотря на то обстоятельство, что сейчас есть признаки более раннего наступления менархе, полученные данные не позволяют подтвердить долгосрочную тенденцию к более раннему наступлению полового созревания у девочек в отсутствие повышения ИМТ в связи с тем, что исследования, проводимые на протяжении последних десятилетий, нельзя сравнивать, а также в связи с тем, что в исследования включали девочек различного возраста [22, 90].

В США не проводили полноценного крупного продольного исследования, в котором приняли бы участие девочки достаточно раннего возраста для того, чтобы включить представительниц с наиболее ранним наступлением полового созревания, и достаточно длительного, чтобы включить девочек с наиболее поздним наступлением полового созревания. При этом в таком исследовании основную роль оценки полового созревания должны играть непосредственные физические обследования, а не

https://t.me/medicina_free

пассивное наблюдение. Такое исследование должно быть сбалансированным в плане участия представителей различных этносов. Необходимо учитывать прогнозируемое увеличение отдельных популяций в США, чтобы избежать той неудачной ситуации, с которой мы столкнулись сейчас, когда пытаемся ретроспективно сделать выводы о существующих долгосрочных тенденциях, не располагая достаточными данными по различным этническим группам [22].

На основе данных всех продольных и некоторых перекрестных исследований мы можем предполагать, что средний возраст наступления полового созревания у мальчиков составляет 11 лет, при этом пределы нормального возраста составляют от 9 до 14 лет [86]. Возможно, что у некоторых здоровых мальчиков, особенно афроамериканского происхождения, половое созревание, или адренархе, наступает в возрасте 8–9 лет.

Показатели нормального диапазона возраста полового развития у девочек в США противоречивы. По данным перекрестного исследования с использованием репрезентативной выборки, у 3,0% девочек европеоидного происхождения зафиксирована 2-я стадия развития молочных желез к 6-му году жизни, у 5,0% — к 7-му году, в то время как среди афроамериканок 2-я стадия развития молочных желез отмечена у 6,4% к 6-му году, у 15,4% — к 7-му году. У девочек афроамериканского происхождения половое созревание наступало раньше приблизительно на 1 год, хотя средний возраст наступления менархе, по данным перекрестного исследования, отличался только на 8,5 мес (12,2 года для афроамериканок и 12,9 года для представительниц европеоидной расы). При сочетании этих данных мы можем определить нормальный диапазон возраста полового созревания для девочек европеоидной расы как равный 7–13 годам, для афроамериканок — как равный 6–13 годам. В то же время у некоторых девочек в этом диапазоне возможна утрата функции, связанной с мутацией *MKRN3*, которая, вероятно, носит семейный характер. В настоящее время исследование на эту мутацию возможно только в научно-исследовательских лабораториях, но, вероятно, позже его будут использовать и в клинической практике.

Данные рекомендации позволяют помочь принять решение о том, у каких детей с ранним наступлением полового созревания может возникнуть необходимость проведения дорогостоящих диагностических исследований и, возможно, долгосрочного лечения, поскольку многих из этих детей, которых в прошлом расценивали как пациентов с легким ППС, в настоящее время считают вариантом нормы. Подчеркиваем, что при обследовании ребенка необходимо принять во внимание семейный анамнез, скорость формирования вторичных половых признаков, скорость роста и наличие или отсутствие заболеваний ЦНС или другой патологии. Мы рекомендовали использовать эти идеи в предыдущих изданиях данного руководства. Такой пересмотр нижнего предела нормального возраста наступления полового созревания одобрен исполнительным комитетом педиатрического эндокринного общества Lawson Wilkins (Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). Этот возраст соответствует 7 годам для девочек европеоидного происхождения и 6 годам для афроамериканских девочек, при этом в данном руководстве отсутствуют изменения в отношении обследования мальчиков, у которых половое созревание начинается в возрасте до 9 лет [91].

В ряде исследований сообщают о риске пропустить серьезные эндокринные нарушения при следовании новым рекомендациям [92–94]. На основании всех этих исследований можно сделать вывод, что если врач не просто полагается на возрастные критерии, а специально ищет проявления нарушений, риск пропустить истинное ППС составляет менее 10%. При этом в некоторых (возможно, во многих) случаях эти нарушения будут носить настолько мягкий характер, что какого-либо вмешательства не потребуется, и их можно рассматривать как варианты нормы. Результаты международного исследования в Европе позволяют предполагать, что валидные показания

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

к проведению МРТ ЦНС в рамках диагностики ППС включают наступление полового созревания у девочек в возрасте до 6 лет в соответствии с нашими рекомендациями, и уровень эстрадиола выше 45-го процентиля (в лаборатории, выполняющей диагностические тесты) для девочек с ППС центрального генеза. Это новый критерий [95].

ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ И ФИЗИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

Половое созревание у женщин

У женщин можно разделить его на два феномена. Развитие молочных желез главным образом контролируется уровнем эстрогенов, синтезируемых в яичниках (рис. 3.5); лобковое подмышечное оволосение (рис. 3.6) в основном контролируется секрецией андрогенов корой надпочечников и яичником. У грызунов, подвергшихся воздействию токсических факторов окружающей среды (например, нарушающих эндокринную систему), которые влияют на нормальное развитие животных, развивается рак молочных желез. Такая же взаимосвязь, как предполагают, будет у девочек при воздействии химических веществ, нарушающих эндокринные функции, особенно в случае раннего воздействия [96]. В жировой ткани представлена ароматаза, и эстрогены, выделяемые избыточной жировой тканью, могут стимулировать развитие молочной железы в более раннем возрасте у девочек с ожирением. Также показано повышение уровня эстрогенов у девочек в период полового созревания, особенно непосредственно перед началом полового созревания и на его ранних стадиях. Кроме того, также отмечают снижение секреции ЛГ, что указывает на то обстоятельство, что центральное половое созревание не всегда становится причиной возникновения физических признаков полового созревания [97, 98].

Именно пять стадий развития молочной железы по Tanner наиболее часто используют для классификации степени созревания (см. рис. 3.5). Изначально рост молочных желез может быть односторонним в течение нескольких месяцев, что вызывает необоснованное беспокойство у девочек или их родителей. По поводу этого состояния, которое бывает вариантом нормы, проводят нецелесообразные биопсии. УЗИ может предотвратить необоснованное беспокойство по поводу риска рака молочной железы. При возникновении подозрений на развитие рака молочной железы в подростковом возрасте (редкое событие) рекомендовано проведение УЗИ в связи с плотной структурой ткани на данной стадии. При наследственном или спорадическом отсутствии роста молочной железы рост желез или образование жира могут отсутствовать, независимо от выраженности эстрогенной стимуляции. Гипертрофия молочных желез у девственниц, выраженное и быстрое увеличение размеров молочных желез в период полового созревания представляют собой редкое событие, но могут быть отчасти связаны с повышенной чувствительностью к действию эстрогенов или повышению локального синтеза эстрогенов и факторов роста.

В дальнейшем отмечают изменения диаметра соска, которые связаны со стадией полового созревания. Диаметр соска (от 3 до 4 мм) не возрастает в период лобкового оволосения с 1-й по 3-ю стадию или в период полового роста молочной железы с 1-й по 3-ю стадию, но его рост отмечают после достижения 3-й стадии роста молочной железы, что позволяет объективно отличить стадию 4 [99] от стадии 5 (окончательный диаметр около 9 мм). В норме у девочек стадии развития молочной железы коррелируют со стадиями лобкового оволосения, но в связи с тем, что эти два процесса регулируются различными органами эндокринной системы, возможны временные различия. Таким образом, необходимо отдельно классифицировать рост молочных

https://t.me/medicina_free

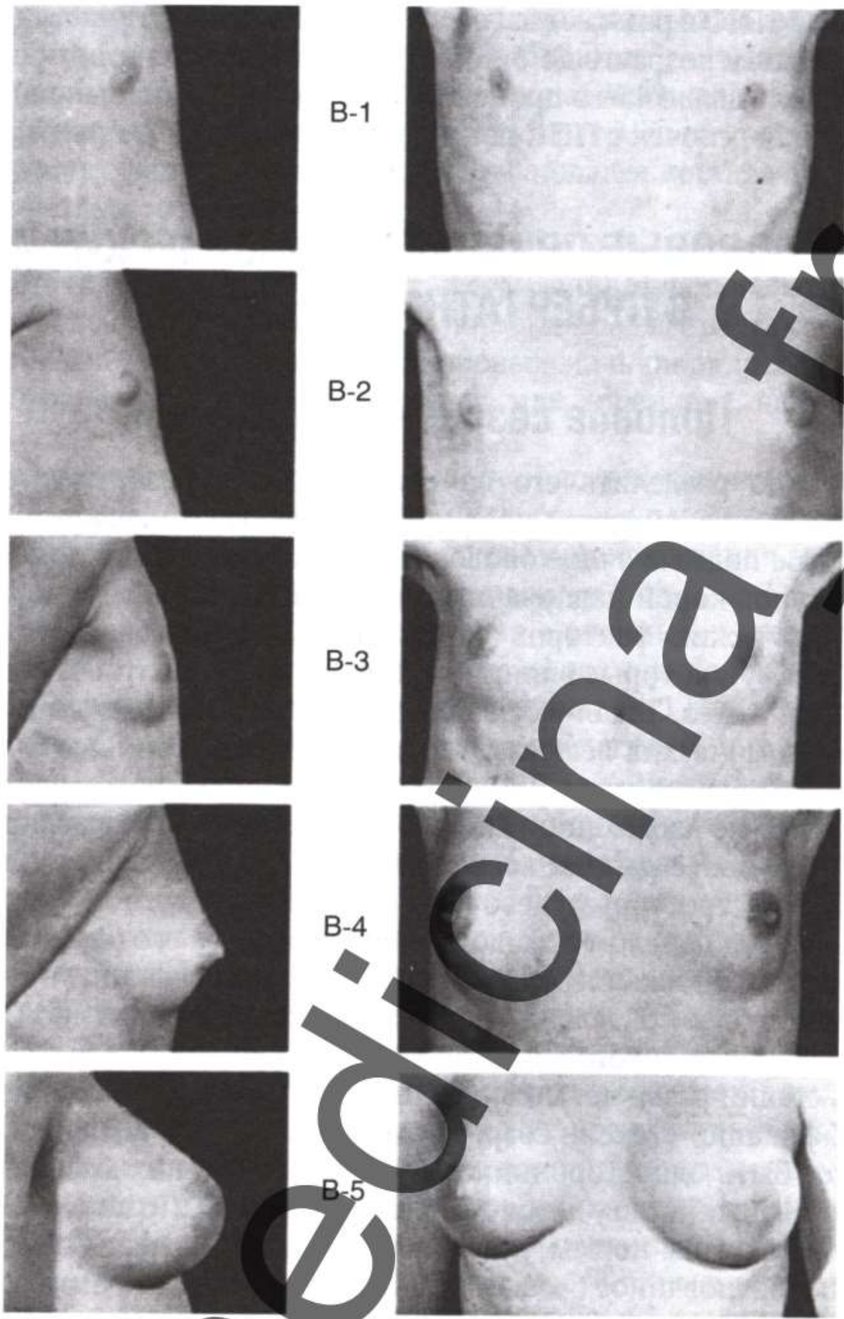


Рис. 3.5. Стадии развития молочной железы по Marshall и Tanner (1969). Стадия 1: доподростковая; возвышается только сосок. Стадия 2: зачаток молочной железы; небольшое возвышение молочной железы и соска с увеличением диаметра ареолы. Стадия 3: дальнейшее увеличение молочной железы и ареолы без отделения их контуров. Стадия 4: формирование вторичного возвышения, содержащего ареолу и сосок, над уровнем молочной железы. Стадия 5: зрелая; выступает только сосок в связи с погружением ареолы в общий контур молочной железы. [Фотографии из Van Wieringen J.D., Wafelbakker F., Verbrugge H.P. et al. Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0–24 Year Olds. Netherlands Institute for Preventative Medicine TNO. Groningen, The Netherlands: Wolters-Noordhoff; 1971. Дополнительные данные из Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls // Arch. Dis. Child. 1969. Vol. 44. P. 291–303]

желез и отдельно — лобкового оволосения для обеспечения максимально возможной точности (рис. 3.7, см. табл. 3.2).

По мере ороговения выстилающих клеток цвет слизистой оболочки влагалища в период полового созревания становится от ярко-красного до тусклого, а также возникает утолщение слизистой оболочки. В течение нескольких месяцев перед менархе происходит повышенная секреция прозрачного или беловатого отделяемого, что связано с действием эстрогенов. На этой стадии девочки могут отмечать появление

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

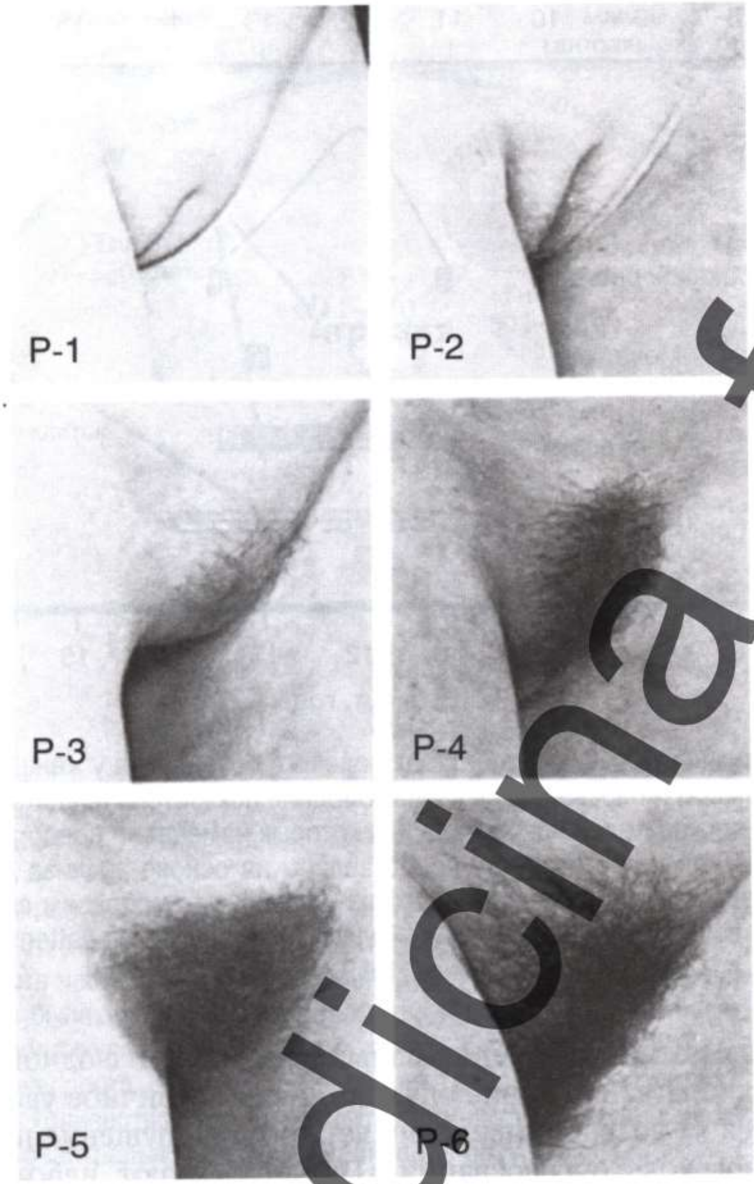


Рис. 3.6. Стадии лобкового оволосения у женщин в соответствии с Marshall и Tanner (1969). Стадия 1: доподростковая; пушок над лобковой областью развит не более чем на всей передней брюшной стенке; лобковое оволосение отсутствует. Стадия 2: изолированный рост длинных слабо пигментированных волос, имеющих прямую или слабоволнистую форму, главным образом вдоль половых губ. Эту стадию трудно различить по фотографиям. Стадия 3: волосы становятся темнее, гуще и более жесткими. Волосы распространяются по всей лобковой области. Стадия 4: волосы взрослого типа, но область их распространения сравнительно меньше, чем у большинства взрослых людей. Волосы не растут по медиальной поверхности бедер. Стадия 5: волосы соответствуют взрослому телосложению по количеству и типу, распределяются в виде неправильного треугольника по классическому женскому типу. Волосы растут по медиальной поверхности бедер, но не по белой линии и не за пределами перевернутого треугольника. [Фотографии из Van Wieringen J.D., Wafelbakker F., Verbrugge H.P. et al. Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0–24 Year Olds. Netherlands Institute for Preventative Medicine TNO. Groningen, The Netherlands: Wolters-Noordhoff; 1971. Дополнительные данные из Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls // Arch. Dis. Child. 1969. Vol. 44. P. 291–303]

слабоокрашенных выделений на их нижнем белье. В связи с увеличением синтеза молочной кислоты лактобациллами, входящими в состав флоры влагалища, по мере приближения менархе снижается водородный показатель (pH) влагалища. Длина влагалища увеличивается от приблизительно 8 см на момент наступления полового созревания до 11 см на момент менархе. Возникают утолщение, протрузия и увеличение размеров больших и малых половых губ. В области лобкового возвышения происходит отложение жира, появляются морщины в области больших половых

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

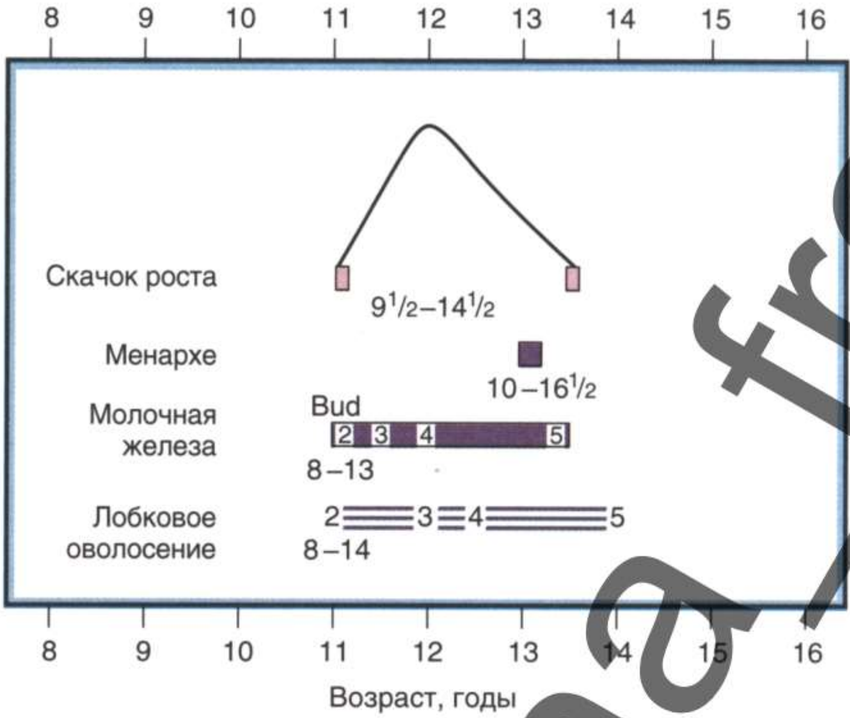


Рис. 3.7. Последовательность событий на этапах полового созревания у женщин. Схема последовательности событий полового созревания у мужчин. Средние показатели представлены в соответствии с возрастом; диапазон показателей возраста для некоторых изменений представлен количественными значениями внизу. Данные по возрасту представлены на основе анализа девочек-подростков в Великобритании 40 лет назад, поэтому важным фактором главным образом служит последовательность изменений, а не возраст. [Из Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls // Arch. Dis. Child. 1969. Vol. 44. P. 291–303]

губ. Кроме того, возможно увеличение малых половых губ с одной или двух сторон, что позволяет предполагать наличие опухоли. Асимметричное увеличение больших половых губ в детском возрасте представляет собой нарушение предподросткового или раннего подросткового созревания [100]. Отмечают небольшое увеличение клитора, формируется более выраженное отверстие уретры. Существуют фотографические атласы нормального развития половых органов у девочек предподросткового возраста, которые включают стандарты раскрытия девственной плевы. Эта информация имеет большое значение для выявления жертв сексуальных действий в отношении детей.

РАЗВИТИЕ ЯИЧНИКОВ

Пиковое количество стволовых клеток в яичнике плода формируется к 16–20-й неделе беременности. Примордиальные фолликулы начинают формироваться в возрасте 20 нед жизни плода, а затем появляются первичные фолликулы. Эти фолликулы составляют пожизненный запас для человека, который снижается по мере его развития и взросления [101]. Вместе с тем при исследовании яичников плода человека в среднем триместре не было выявлено рецепторов ФСГ. ФСГ гипофиза плода не нужен для пролиферации овогоний, дифференцировки овоцитов или формирования примордиальных фолликулов [102]. В период существования плода и в раннем детстве происходит рост фолликулов до достижения антральной стадии, но перед менархе все развивающиеся фолликулы подвергаются атрезии (рис. 3.8). До полового созревания редко выявляют крупные предовуляторные фолликулы.

Внешний вид яичников в предподростковом возрасте изменяется при пульсирующей секреции гонадотропина, и формируется много кист, содержащих более шести фолликулов, каждый из которых диаметром по меньшей мере 4 мм. Это состояние по

https://t.me/medicina_free

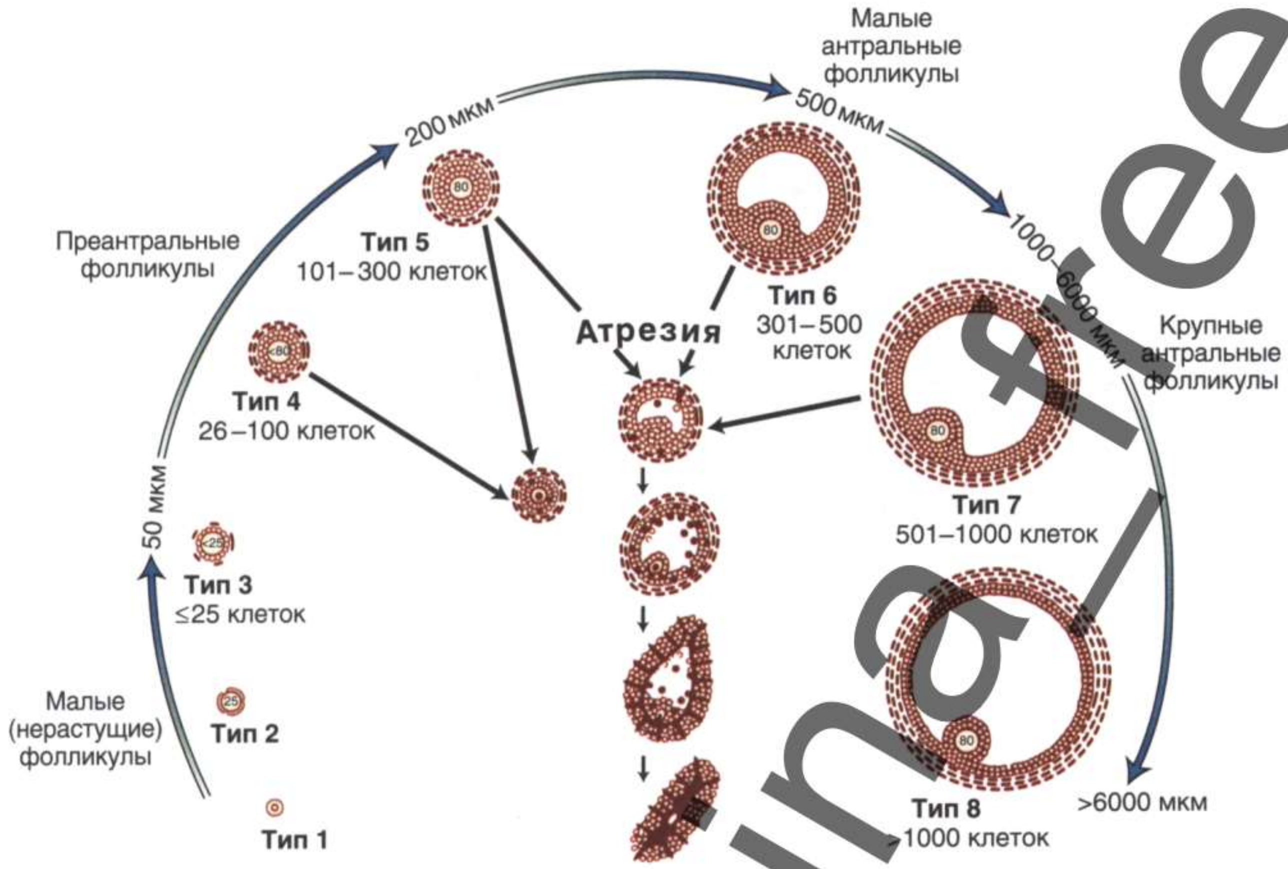


Рис. 3.8. Схематичное изображение роста фолликулов яичников в детском возрасте. Фолликулы 1-го (примордиальные) и 2-го (первичные) типов состоят из маленьких овоцитов и плоских зернистых клеток, которых может быть несколько, или они формируют кольцо. На стадии двойных нитей в профазу первичные фолликулы бывают преобладающей формой овоцитов и составляют резервуар клеток, в которых происходит фолликулярный рост. Фолликулы 3–5-го типа (преантральные фолликулы) — это те, которые вошли в фазу роста. В них величина овоцита возрастает, его окружает вителлиновый слой, а также увеличивается количество зернистых клеток, происходит их дифференцировка. Рост овоцита завершается к концу преантральной фазы, и увеличение размеров фолликула связано с его ростом и накоплением жидкости. Фолликулы 6–8-го типов являются антральными (граафов пузырек) и содержат полноценный овоцит, большое количество зернистых клеток, полость, наполненную жидкостью, и развитую внешнюю оболочку, которая находится снаружи от базальной мембраны. Крупные предовуляторные фолликулы отсутствуют (10 000–15 000 мкм). На протяжении всего детского возраста происходят рост и атрезия фолликулов. Возникает атрезия всех фолликулов, вошедших в фазу роста, которая может происходить на любой стадии их развития, но главным образом вовлекаются крупные антральные фолликулы. [Из Peters H., Byskov A.G., Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates // Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 7. P. 469–485]

внешнему виду отличается от такового при СПКЯ. В препубертатном периоде объем яичников составляет от 0,2 до 1,6 мл, по данным УЗИ, а после наступления пубертата их объем увеличивается до 2,8–15 мл. У высоких девочек объем яичников больше, чем у девочек среднего роста.

Рост матки происходит до достижения 16 лет под влиянием эстрадиола, прогестерона, ГР [103] и ИФР-1. Данные УЗИ (рис. 3.9) показали, что в период полового созревания происходит увеличение тела матки, которое изначально имеет цилиндрическую форму, а затем принимает форму луковицы. Длина матки возрастает от 2–3 до 5–8 см, а ее объем увеличивается от 0,4–1,6 до 3–15 мл [104]. У пациенток с СТ, при рентгенотерапии у детей и нарушениях экспрессии генов *HOX* и *WNT* возможно снижение размеров матки, а у детей женщин, куривших во время беременности, может уменьшаться размер матки в период подросткового возраста. Меньшие размеры матки ассоциируются с риском выкидыша и неудачной имплантации.

https://t.me/medicina_free

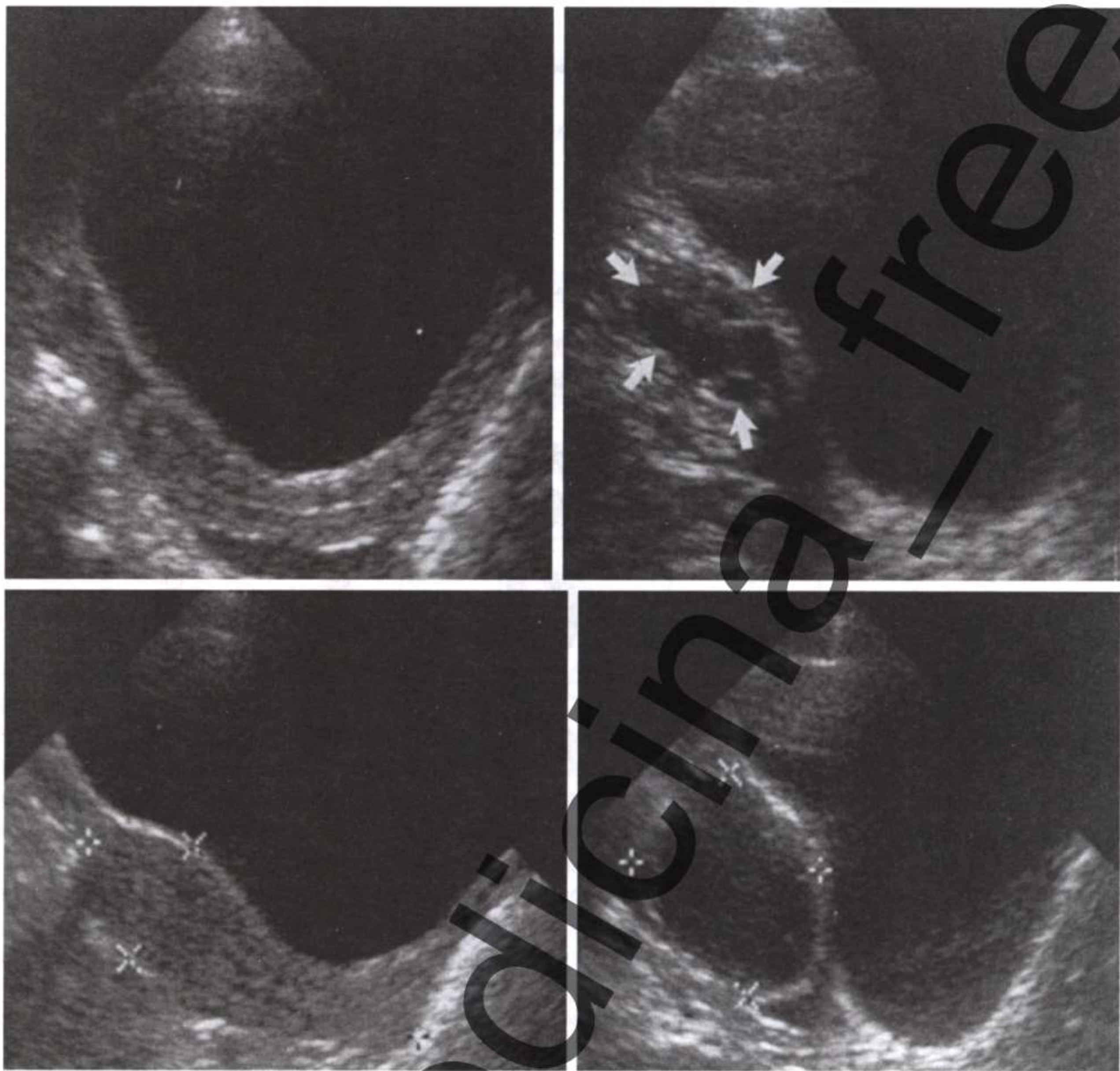


Рис. 3.9. Ультразвуковое исследование полости таза высокого разрешения. *Вверху слева*: матка в препубертатном возрасте. *Вверху справа*: яичник в препубертатном возрасте с четырьмя маленькими фолликулярными кистами (указано стрелками). *Внизу слева*: матка в подростковом возрасте после менархе. *Внизу справа*: киста яичника у девочки с истинным преждевременным половым созреванием

УЗИ матки целесообразно для того, чтобы клиницист смог отделить преждевременное телархе от ППС. Добавление цветового допплеровского исследования может улучшить точность диагностики ППС, и благодаря этому можно будет отличить это состояние от преждевременного телархе. Допплеровское исследование показало, что минимальный импеданс маточной артерии отмечают у девочек с выявленным ППС [105].

Считают, что эндометриоз — эстроген-зависимое состояние, однако сообщают о случаях его развития у девочек до наступления менархе. Предполагают, что эта причина хронической боли в животе встречается чаще, чем считали раньше. Одно из возможных объяснений раннего эндометриоза состоит в том, что это состояние связано с действием остатков мюллеровых протоков [106].

МЕНАРХЕ И БЕРЕМЕННОСТЬ У ПОДРОСТКОВ

Менархе обычно наступает в течение 6 мес перед или после окостенения первой-второй дистальных фаланг и появления сесамоидной кости. В большинстве случаев это соответствует 4-й стадии по Таннеру. 95-й процентиль для менархе составляет

https://t.me/medicina_free

14,5 года, однако во многих руководствах под первичной аменореей понимают отсутствие менструации к 16 годам. Пересмотр возраста наступления полового созревания у женщин может стать причиной пересмотра определения первичной аменореи. Часто в первые годы после менархе выявляют ановуляторные циклы. Сообщают, что частота ановуляции в первые 2 года после менархе составляет 55% и снижается до 20% ановуляторных циклов к 5-му году. По другим данным, отмечают меньшую частоту овуляторных событий вскоре после менархе и через 5 лет. С учетом высокой частоты развития СПКЯ неясно, в каких случаях отсрочка наступления нерегулярного цикла свидетельствует о развитии СПКЯ, а в каких случаях это вариант нормы. С 1991 г. число беременностей у подростков США в возрасте от 15 до 19 лет снизилось почти на 50%, а с 2009 г. — почти на 22%, этот показатель составил 31,3 на 1000 женщин в 2011 г. [107]. Вместе с тем существуют этнические различия, поскольку для девочек латиноамериканского происхождения показатель составил 49,6 на 1000, для афроамериканок нелатиноамериканского происхождения — 47,3, для американских индейцев/народов Аляски — 36,1, для европеоидных девочек нелатиноамериканского происхождения — 21,7, для жителей тихоокеанских островов США — 10,2 на 1000. Снижение связано с информированностью населения о методах предупреждения беременности, а также существуют данные о более частом использовании контрацепции.

Развитие у мужчин

Рост и созревание полового члена обычно четко коррелируют с формированием лобкового оволосения, так как оба фактора развития зависят от действия андрогенов. Вместе с тем необходимо по отдельности определять стадию развития половых органов и стадию лобкового оволосения, так как расхождения в этапах их формирования позволяют предполагать наличие заболевания надпочечников или яичек (рис. 3.10 и 3.11, см. табл. 3.3).

Обычно первый признак полового созревания у мальчиков — рост яичек, который начинается приблизительно на 6 мес позже среднего хронологического возраста начала развития молочных желез у девочек (см. рис. 3.4). Об увеличении яичек в подростковом возрасте говорят, когда продольные размеры яичка составляют больше 2,5 см (включая придаток) или их объем больше 3 мл. Индекс объема яичек [(длина × ширина правого яичка + длина × ширина левого яичка)/2] и объем яичек, измеренные путем сравнения яичек с эллипсоидами известного объема, коррелируют со стадией полового созревания [108, 109]. В продольном исследовании было показано, что при объеме яичек 3 мл определяют стадию 2а. Дальнейшее прогрессирование в подростковом периоде происходит в течение 6 мес у 82% мальчиков, которые достигли фазы объема яичек 3 мл [110] (табл. 3.4). Наиболее значимые изменения уровня тестостерона в сыворотке крови и рассчитанного свободного тестостерона отмечают при сравнении объема яичек от 1 до 2 мл, от 2 до 3 мл, от 6 до 8 мл и от 10 до 15 мл. Это позволяет выделить следующие стадии: предстадия 1 (объем яичек 1 мл), предстадия 2 (объем яичек 2 мл), ранняя стадия (объем яичек от 3 до 6 мл), средняя стадия (объем яичек 8–12 мл), поздняя стадия 1 (объем яичек 15–25 мл, рост мальчика не достиг окончательного) и поздняя стадия 2 (объем яичек 15–25 мл, рост мальчика достиг окончательного) [111]. В норме правое яичко несколько больше, чем левое, а левое расположено в мошонке ниже по сравнению с правым.

Определение размеров полового члена следует проводить при вытягивании и в пассивном состоянии, так как его длина в невытянутом состоянии варьирует. Длина пещеристых тел (за исключением крайней плоти) увеличивается в среднем от 6,2 см в препубертатном возрасте до 12,4±2,7 см у взрослых европеоидной расы. Выявлены различия, средние показатели у афроамериканцев составляют 14,6 см, а у азиатов — 10,6 см [112].

https://t.me/medicina_free

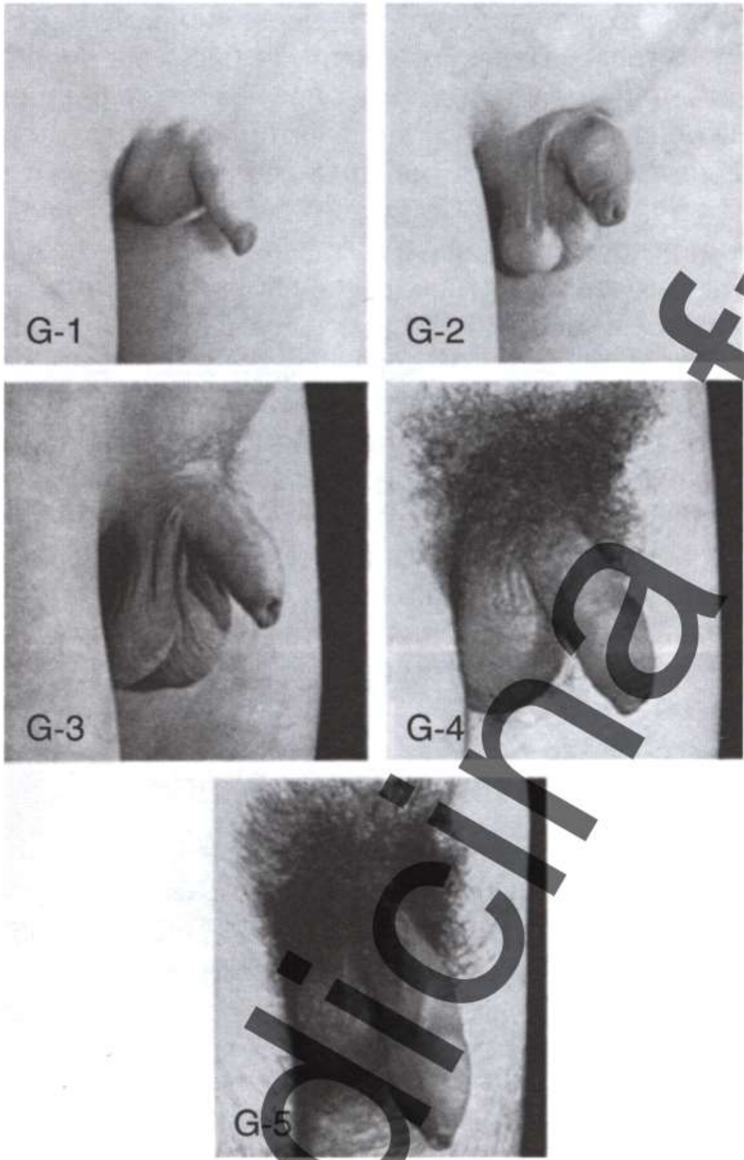


Рис. 3.10. Стадии развития мужских половых органов и лобкового оволосения по Маршаллу и Таннеру (1969). *Развитие половых органов*. Стадия 1: препубертатный возраст. Яички, мошонка и половой член такого же размера и пропорций, как и в раннем детском возрасте. Стадия 2: увеличение мошонки и яичек, изменение текстуры и покраснение кожи мошонки. Стадия 3: рост полового члена, главным образом увеличение длины, в некоторой степени — ширины; увеличиваются размеры яичек и мошонки. Стадия 4: увеличение длины и ширины полового члена, развитие половых желез. Дополнительное увеличение размера яичек и мошонки. Потемнение кожи мошонки. Стадия 5: размер и форма половых органов соответствуют взрослому возрасту. После достижения 5-й стадии нет дополнительного увеличения. *Половое оволосение*. Стадия 1: препубертатный возраст; рост волос лобковой области соответствует таковому над брюшной стенкой. Лобковое оволосение отсутствует. Стадия 2: рост длинных слабо пигментированных, прямых или слабо изогнутых волос, главным образом в основании полового члена. Стадия 3: волосы становятся темнее, жестче и более волнистыми, рост распространяется над всей лобковой областью. Стадия 4: рост волос по взрослому типу, но область роста существенно меньше, чем у большинства взрослых мужчин. Волосы не растут на медиальной поверхности бедер. Стадия 5: количество волос и их тип соответствуют таковым у взрослых, рост волос происходит по типу перевернутого треугольника. Волосы растут по медиальной поверхности бедер, но не по белой линии и не выше уровня перевернутого треугольника. У большинства мужчин отмечают дальнейший рост лобковых волос. [Фотографии из Van Wieringen J.D., Wafelbakker F., Verbrugge H.P. et al. Growth Diagrams 1965 Netherlands: Second National Survey on 0–24 Year Olds. Netherlands Institute for Preventative Medicine TNO. Groningen, The Netherlands: Wolters-Noordhoff, 1971. Дополнительные данные из Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls // Arch. Dis. Child. 1969. Vol. 44. P. 291–303]

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

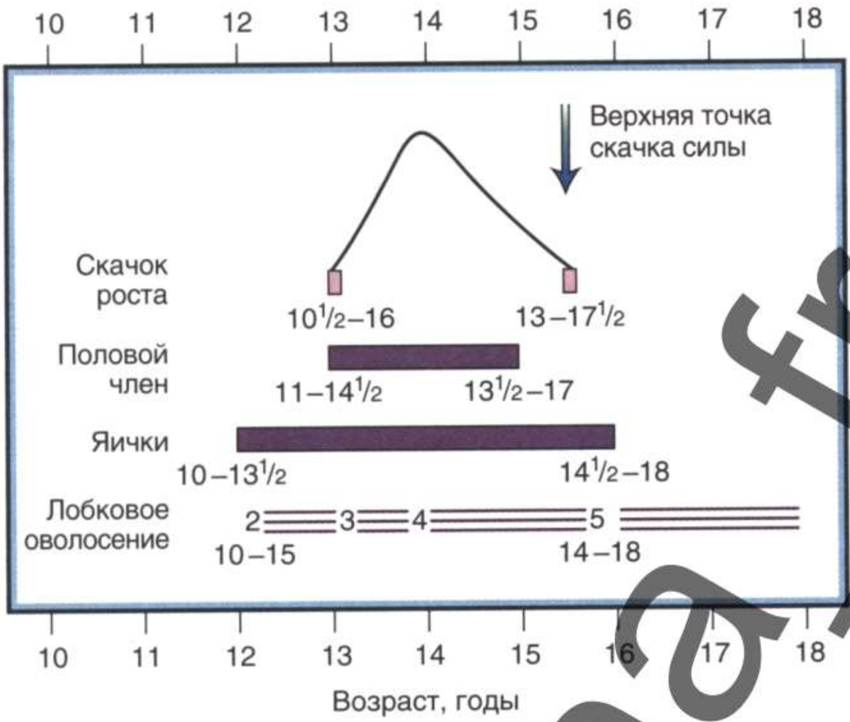


Рис. 3.11. Последовательность событий полового созревания у мальчиков. Средние данные представлены в виде отношения возрастов и диапазона возрастов, в пределах которых достигаются изменения, указанные ниже. Показатели возраста соответствуют данным британского исследования 40-летней давности, поэтому наиболее важно уделять внимание не возрасту, а последовательности изменений. [Из Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // Arch. Dis. Child. 1970. Vol. 45. P. 13–23]

Таблица 3.4. Корреляция объема яичек со стадией полового созревания

Показатель	Стадия полового созревания				
	1	2	3	4	5
Индекс объема яичек*					
Burr et al. and August et al.	1,8	4,5	8,2	10,5	—
Объем, см³					
Zachmann et al.†	2,5	3,4	9,1	11,8	14
Waaler et al.‡	1,8	4,2	10,0	11,0	15
Waaler et al.§	1,8	5,0	9,5	12,5	17

* Индекс объема яичек рассчитывают по следующей формуле: [(длина × ширина правого яичка) + (длина × ширина левого яичка)]/2.

† Объем рассчитывают путем сравнения с эллипсоидом известного объема (с помощью орхидометра), равным или меньшим по сравнению с яичками.

‡ Объем по сравнению с результатами измерения с помощью орхидометра.

§ Изменение с помощью циркуля и средний объем обоих яичек рассчитывают следующим образом: 0,52 × продольная ось × поперечная ось.

Примечание. Данные из August G.P., Grumbach M.M., Kaplan S.L. Hormonal changes in puberty: correlation of plasma testosterone, LH, FSH, testicular size, and bone age with male pubertal development // J. Clin. Endocrinol. 1972. Vol. 34, N 2. P. 319–326. No abstract available; Burr I.M., Sizonenko P.C., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Hormonal changes in puberty: correlation of serum luteinizing hormone and follicle stimulating hormone with stages of puberty, testicular size, and bone age in normal boys // Pediatr. Res.1970. Vol. 4, N 1. P. 25–35. No abstract available; Waaler P.E., Thorsen T., Stoa K.F., Aarskog D. Studies in normal male puberty // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1974. Vol. 249. P. 1–36; Zachmann M., Prader A., Kind H.P., Hafliger H., Budliger H. et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies // Helv. Paediatr. Acta. 1974. Vol. 29, N 1. P. 61–72.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Как и у девочек, у мальчиков в период полового созревания увеличивается диаметр ареолы, при этом на стадии 4 возникает четкое различие между мальчиками и девочками: у девочек увеличение ареолы значительно более выражено, чем у мальчиков. При гинекомастии отмечают увеличение диаметра ареолы выше нормы.

РАЗВИТИЕ ЯИЧЕК В ПЕРИОД ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

В препубертатный период отмечают активное функционирование яичек, которое ниже, чем в период полового созревания [113]. В пубертатном периоде увеличивается размер яичек, что главным образом связано с ростом семявыносящих канальцев, ассоциированным с развитием сперматогенеза, и митозом в клетках Сертоли, а также увеличением синтеза тестостерона (рис. 3.12 и табл. 3.5). Клетки Сертоли представляют собой основной тип клеток в семявыносящих канальцах в препубертатном и раннем пубертатном периодах, однако у взрослых людей доминируют стволовые клетки. В период полового созревания клетки Сертоли проходят митоз, дифференцируются в клетки Сертоли взрослого типа и формируют барьер между яичками и кровеносным руслом. Несмотря на то обстоятельство, что клетки Лейдига выявляются уже на ранних этапах беременности и в период секреции тестостерона у новорожденных, интерстициальная ткань в детском возрасте главным образом состоит из недифференцированных клеток мезенхимального типа. В пубертатном периоде и по мере повышения уровня ЛГ в сыворотке крови появляются клетки Лейдига взрослого типа (табл. 3.6). Предполагают, что три фазы созревания клеток Лейдига соответствуют возрасту увеличения синтеза тестостерона (от 14-й до 18-й недели жизни плода, от 2 до 3 мес

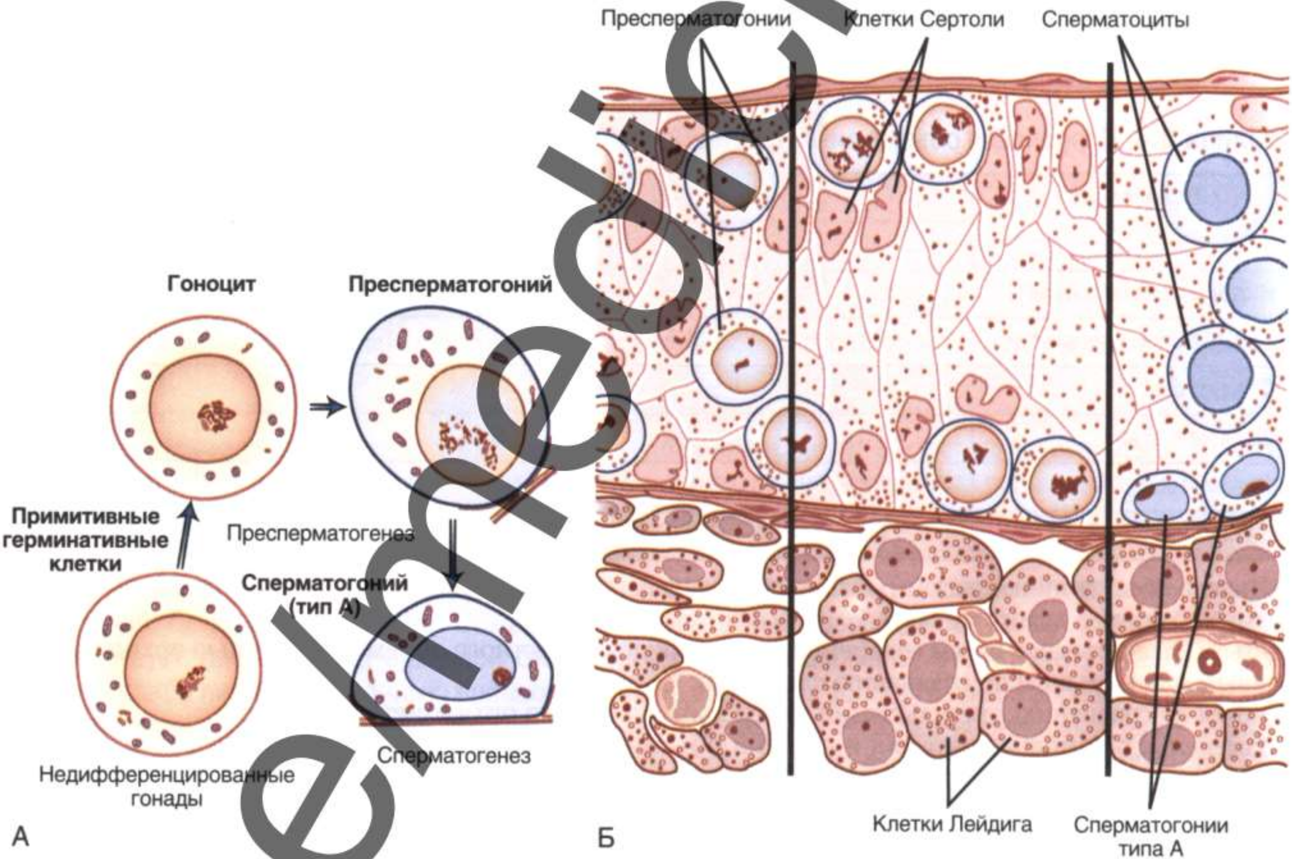


Рис. 3.12. А. На схеме показаны этапы развития стволовых клеток яичек на основе данных электронной микроскопии у кроликов. Обратите внимание на различие между пресперматогониями и сперматогониями. Б. На схеме показано созревание клеток яичек у кроликов от момента появления в препубертатном возрасте (*слева*) до достижения сперматогенеза (*справа*). Интерстициальные клетки претерпевают изменения формы, размера и расположения в процессе дифференцировки клеток Лейдига. [Из Gondos B. Testicular development // Johnson A.D., Gomes W.R. (eds). The Testis. Vol. 4. New York, NY: Academic Press, 1977. P. 1–37]

https://t.me/medicina_free

после рождения и половое созревание во взрослом возрасте) [114]. До пубертатного периода происходит увеличение размера семенных пузырьков. Они составляют 3,4–4,5 мл — 70% общего объема семенной жидкости. У мальчиков при увеличении размеров яичек больше 4 мл кровоток в яичках возрастает до уровня взрослого мужчины (по данным ультразвуковой допплерографии).

Таблица 3.5. Средние значения различных показателей и уровней гормонов в сыворотке крови для разных стадий полового созревания у мальчиков (штат Огайо)

Показатель	PS1	PS2a	PS2b	PS3	PS4	PS5
Возраст, годы	11,44 (NS)	12,18	12,79	13,74	14,63	15,19
Рост, см	144,2	149,8	154,6	162,3	169,9	173,3
Масса тела, кг	38,18	41,65	47,27	54,67	61,11	66,88
ИМТ, кг/м²	18,1	18,4	19,5	20,6	21,0	22,2
Тестостерон, нмоль/л (нг/дл)						
Афроамериканцы	0,8 (23)	3,0 (86)	4,9 (141)	11,5 (331)	13,4 (388)	15,5 (449)
Европеоиды	0,6 (16)	2,9 (83)	4,6 (132)	9,7 (281)	13,3 (383)	14,6 (422)
Свободный тестостерон, пмоль/л (нг/дл)	11 (0,33)	60 (1,74)	114 (3,28)	294 (8,49)	413 (11,9)	504 (14,5)
ДГЭАС, мкмоль/дл (мкг/дл)	2,71 (99,7)	3,31 (121,8)	4,04 (148,7)	4,75 (175,0)	5,08 (187,0)	5,89 (217,0)
TeBG, нмоль/л	34,6 (NS)	33,3 (NS)	28,4	21,5	14,4	10,7

* Группа пациентов включала 515 мальчиков из штата Огайо, в том числе 237 афроамериканцев и 278 европеоидов, в возрасте 10–15 лет на момент включения, у которых проводили мониторинг каждые 6 мес на протяжении 3 лет. Все полученные значения были существенными, в соответствии с post-hoc анализом Данкена при p <0,01, за исключением значений, отмеченных как NS (не существенно). Стадии полового созревания определяли следующим образом: PS1 — отсутствие лобкового оволосения, объем яичек <3 мл; PS2a — отсутствие лобкового оволосения, объем яичек ≥3 мл; PS2b — стадия 2 лобкового оволосения по Таннеру; PS3–PS5 — стадии 3–5 лобкового оволосения по Таннеру; TeBG — тестостерон-связывающий глобулин.

Примечание. Приведено с изменениями из Biro F.M., Lucky A.W., Hoster G.A. et al. Pubertal staging in boys // J. Pediatr. 1995. Vol. 127. P. 40–46.

Таблица 3.6. Клеточная активность в яичках человека на различных стадиях развития

Стадия	Герминативные клетки	Клетки Сертоли	Клетки Лейдига
Препубертатный период	Представлены пресперматогенные клетки	Преобладают клетки в семявыносящих тяжах	Представлены рассеянные частично дифференцированные клетки
Пубертатный период	Начало сперматогенеза	Повышается сложность, формируется окклюзивное соединение	Появляются полностью дифференцированные клетки
Взрослые	Активный сперматогенез, клетки преобладают над межклеточным пространством	Отдельные клетки связаны с группами герминативных клеток	Представлены группы полностью дифференцированных клеток

Примечание. Из Gondos B., Kogan S. Testicular development during puberty // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 387–398. © 1990, the Williams & Wilkins Co., Baltimore.

СПЕРМАТОГЕНЕЗ

Первые гистологические признаки сперматогенеза выявляются в возрасте от 11 до 15 лет. Первым признаком полового созревания может быть сперматурия, однако выявление следов спермы в моче бывает переходящим, поэтому не может считаться надежным маркером для всех мальчиков. Сперматурию чаще выявляют в раннем пубертатном периоде, чем в позднем. Это указывает на то обстоятельство, что в более раннем возрасте сперма постоянно поступает в уретру, однако для выявления спермы в уретре в более позднем подростковом возрасте необходима эякуляция.

https://t.me/medicina_free

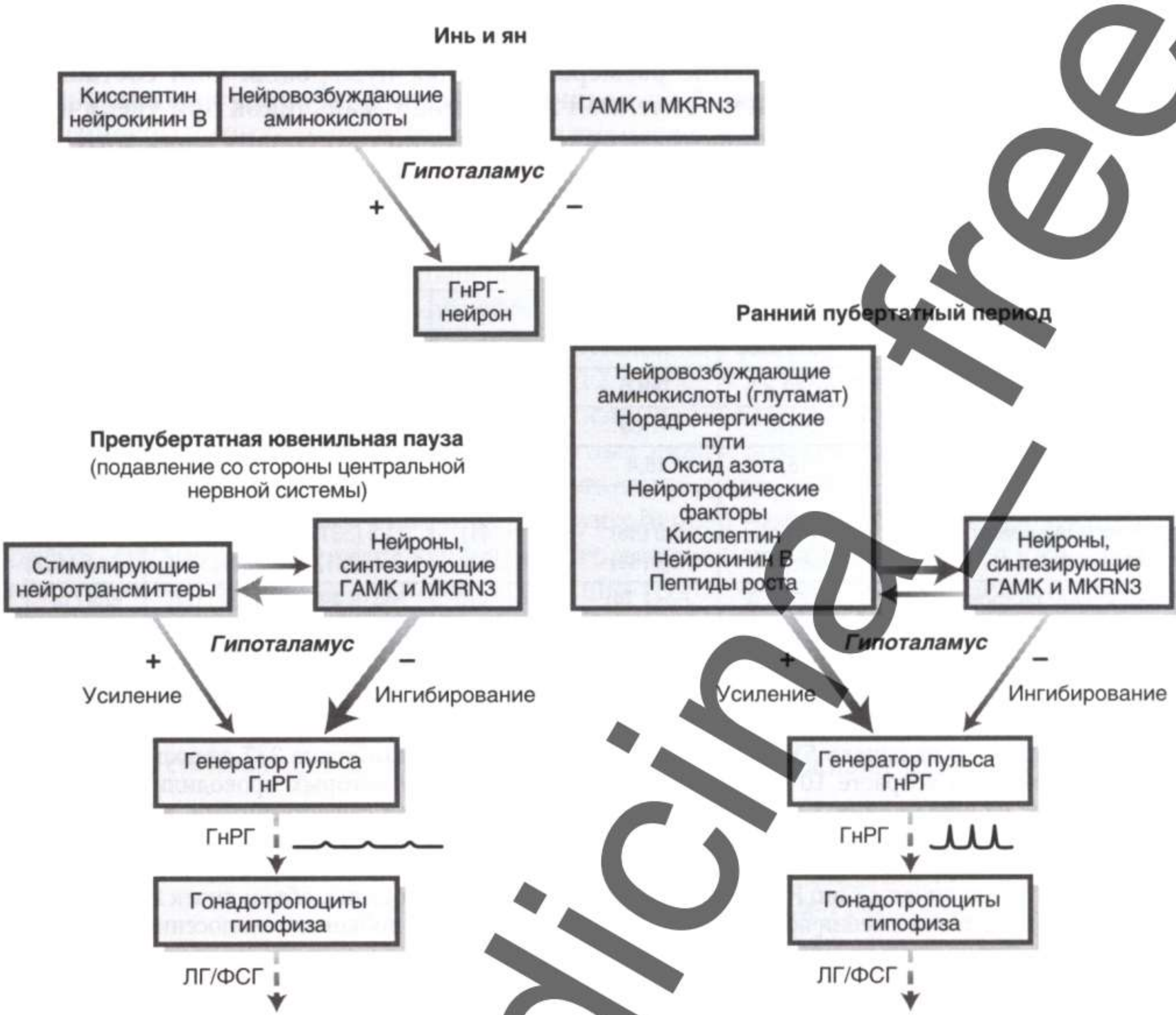


Рис. 3.13. Инь и ян нейроэндокринологии — препубертатная ювенальная пауза, естественное центральное подавление генератора пульсовой секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и обратное развитие этого подавления, прекращение ювенильной паузы, которое ведет к началу пубертата. ГАМК-эргическая нейрональная сеть и ее нейротрансмиттер γ-аминомасляная кислота (ГАМК) составляют наиболее распространенный ингибиторный трансмиттер в гипоталамусе и головном мозге. В ходе препубертатной ювенильной паузы система нейротрансмиттеров играет ключевую роль в ингибировании генератора пульса ГнРГ. Подавление ингибирования ГАМК в этот период быстро приводит к реактивации ингибированного генератора пульса ГнРГ у макак резус. По мере достижения полового созревания ингибирование ГАМК генератора пульса ГнРГ снижается, и постепенно происходит его реактивация. Вероятно, эта реактивация усиливается стимулирующими нейротрансмиттерами (например, кисспептином, возбуждающими аминокислотами), активация которых в некоторой степени зависит от повышения секреции половых стероидных гормонов и действия нейротрофических факторов и пептидов роста. Критически важный компонент возобновления действия нейрональной сети ГнРГ — независимое от половых гормонов увеличение экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты KISS1 в кисспептинергических нейронах, в медиальных ядрах гипоталамуса, а также секреция кисспептинов — когнатных лигандов кисспептинового рецептора (KISS1R, ранее GPR54) на поверхности нейрона ГнРГ (Shahab et al.). В результате увеличивается амплитуда и в меньшей степени частота пульсовой секреции ГнРГ, что приводит к увеличению пульсовой секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ), а также активации яичников и яичек. Как было показано в эксперименте на обезьянах, генератор пульсовой секреции ГнРГ может функционировать при отсутствии стимулирующих факторов со стороны гипоталамуса. Неизвестны природа и фактор или факторы, влияющие на этот переход от центрального ингибирования и предполагаемого доминирования ГАМК к прекращению ингибирования и реактивации генератора пульсовой секреции ГнРГ. [Дополнительные данные из Shahab M., Mastronardi C., Seminara S.B. et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. P. 2129–2134]

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Сперматурию в первой утренней порции мочи выявляют в среднем в возрасте 13,3 года, по данным одного исследования; в возрасте, соответствующем 2–3-й стадии лобкового оволосения (или в 16 лет, по данным другого исследования), но она возможна у мальчиков в норме при двустороннем объеме яичек 3 мл и отсутствии признаков полового созревания [115]. Нормоспермия (то есть нормальные концентрация, морфология спермы и подвижность сперматозоидов) присутствует только при достижении костного возраста 18 лет. Первая осознанная эякуляция происходит в норме в хронологическом возрасте 13,5 года и при среднем костном возрасте 13,5 года у мальчиков с задержкой полового развития [116]. Способность к оплодотворению появляется раньше, чем формируется взрослый фенотип, до достижения концентрации тестостерона в плазме крови, соответствующей взрослому уровню, и до достижения ПСР.

Другие физические и биохимические изменения в подростковом возрасте

В подростковом возрасте формируются половые различия в отношении голоса. В препубертатном периоде длина голосовых связок у мальчиков и девочек составляет 12–15 мм, включая мембранную часть длиной 7–8 мм [117]. У взрослого мужчины длина голосовых связок составляет 18–23 мм (мембранная часть 12–16 мм), в то время как у женщин отмечают лишь незначительные изменения длины голосовых связок (13–18 мм). В пубертатном периоде размеры гортани, перстнещитовидного хряща и мышц гортани у мужчин увеличиваются, что приводит к появлению «адамового яблока». Наиболее выраженные изменения голосовых частот при пении и разговоре отмечают в возрасте, соответствующем развитию половых органов по Таннеру 3–4-й стадии. Изменения голоса происходят в возрасте около 13 лет, а голос соответствует взрослому приблизительно к 15 годам.

Волосы на лице у мальчиков появляются в первую очередь в углах верхних губ и в верхней части щек. Затем они распространяются на середину нижней губы и в конечном счете по нижнему краю подбородка. 1-я стадия развития волос на лице обычно соответствует 3-й стадии лобкового оволосения (средний возраст в США составляет 14,9 года), а последняя стадия возникает после достижения 5-й стадии лобкового оволосения и 5-й стадии развития половых органов.

Волосы в подмышечной области у мальчиков появляются в возрасте около 14 лет. У 93% девочек афроамериканского происхождения волосы в подмышечной области появляются к 12 годам, в то время как у европеоидных девочек их доля составляет всего 68% [14]. После появления волос начинают функционировать подмышечные потовые железы. У мальчиков появлению подмышечного оволосения предшествует формирование волос в перианальной области.

В результате увеличения секреции половых стероидных гормонов, половых желез и надпочечников возникают комедоны, акне и себорея волосистой части головы [118]. Раннее появление акне коррелирует с развитием тяжелого акне позже, в подростковом периоде. *Acne vulgaris* — наиболее распространенное поражение кожи в подростковом возрасте, появляется в среднем возрасте 12,2 ± SD 1,4 года (диапазон 9–15 лет) у мальчиков и прогрессирует по мере полового созревания. Однако у девочек вульгарные угри могут быть первым значимым признаком полового созревания и предшествовать появлению лобкового оволосения и развития молочных желез [118]. Анализ исследования Nurses Study показал наличие взаимосвязи между потреблением молока и сливок с развитием акне, эта ассоциация, как предполагают, связана с содержанием гормонов в молоке [119]. В позднем предподростковом периоде комедоны появляются у многих мальчиков, и у 100% — к 5-й стадии развития половых органов.

https://t.me/medicina_free

По мере полового созревания происходят изменения лица, что приводит к более «взрослому» внешнему виду. У мальчиков отмечают более выраженное увеличение нижней челюсти и носа, однако в некоторой степени в период подросткового скачка роста их увеличение, а также увеличение верхней челюсти, бровей, фронтальных лобных пазух, средних и задних черепных ямок происходит как у мальчиков, так и у девочек. У детей обоего пола с ППС присутствуют черты лица детей, соответствующие более взрослому возрасту, в то время как при задержке полового созревания черты лица соответствуют более раннему возрасту. Отмечают более выраженные изменения количественных показателей строения лица по сравнению с показателями черепа, при этом наиболее выражено изменение нижней челюсти [120].

По данным УЗИ, размер щитовидной железы в норме увеличивается приблизительно на 40–50% с одновременным увеличением роста, массы тела, площади поверхности тела и безжировой массы тела (LBM — от англ. *lean body mass*) в подростковом периоде, но нет увеличения ИМТ [121]. Это может привести к тому, что исследователь сделает неправильные выводы о наличии патологии щитовидной железы в связи с выявленными физиологическими изменениями. Максимальный рост лимфоидной ткани фиксируют в возрасте около 12 лет, в дальнейшем он замедляется по мере полового созревания.

Набор других физиологических и биохимических параметров изменяется по мере наступления полового созревания, его следует интерпретировать с учетом стадии полового созревания. Во всех лабораториях необходимо использовать стандарты по возрасту, но часто их не учитывают, и врач-клиницист при интерпретации результатов должен обращаться к руководству по педиатрии или руководству *Harriet Lane Handbook*. Так, например, у мальчиков в пубертатном периоде отмечают увеличение уровня гемоглобина. Предполагают, что это связано с действием андрогенов, поскольку лечение детей с КЗПС тестостероном и летрозолом (для блокирования ароматизации под действием эстрогенов) приводит к повышению содержания гемоглобина даже при отсутствии повышения концентрации ИФР-1 [122].

Использование биомаркеров в подростковом периоде будут изучать в Национальном американском исследовании здоровья детей (U.S. National Child Health Study), в которое войдут дети от момента зачатия до достижения взрослого возраста для оценки изменений в пределах нормы, а также воздействия факторов окружающей среды и других факторов [123].

Рост в подростковом возрасте

ПУБЕРТАТНЫЙ СКАЧОК РОСТА

С целью сопоставления результатов у разных людей пубертатный скачок роста можно разделить на три стадии: период минимальной скорости роста в перипубертатном периоде непосредственно перед скачком (стартовая скорость), период наиболее быстрого роста, или ПСР, и стадия снижения скорости и прекращения роста при закрытии эпифизарных зон. В грудном возрасте происходит наиболее выраженный постнатальный рост, затем он снижается до нуля, что описывают как минимальную предскачковую скорость. Это соответствует периоду наиболее медленного роста в детском возрасте и происходит непосредственно перед подростковым скачком роста.

В период пубертата у мальчиков и девочек скорость роста выше, чем в любом возрасте после рождения [но существенно меньше по сравнению с ростом плода, когда одна оплодотворенная клетка вырастает до 7 фунтов (3,17–3,2 кг) за 9 мес]. У мальчиков ПСР начинается приблизительно на 2 года позже, чем у девочек, и на момент начала скачка они отличаются более высоким ростом (рис. 3.14); ПСР происходит на 3–4-й стадии пубертата у большинства мальчиков (см. рис. 3.11) и завершается к 5-й

https://t.me/medicina_free

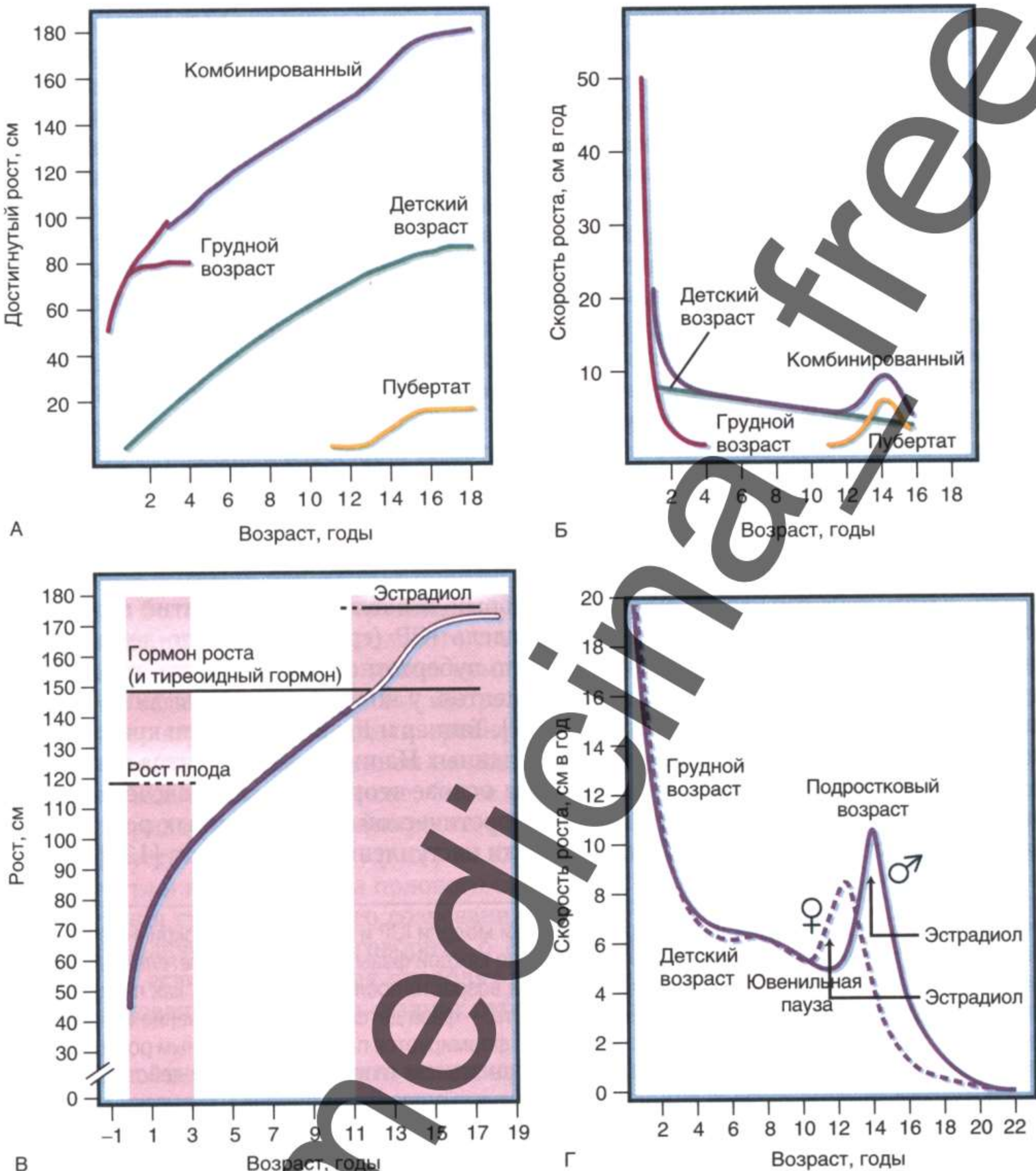


Рис. 3.14. ICP (от англ. *infancy-childhood-puberty* — младенчество, детство, пубертат) — модель Карлберга для среднего достигнутого роста (А) и скорости роста (Б) у мальчиков. На схему нанесены средние значения для каждого компонента (грудной возраст, детский возраст и пубертатный возраст) и их сумма [комбинированные показатели роста (А) и комбинированные показатели скорости роста (Б)]. Кривые роста для человека отражают аддитивное действие трех биологических фаз процесса роста (ICP). Карлберг представил математические функции для каждого компонента в модели. *Грудной возраст*: компонент начинается от рождения и завершается к 3–4 годам. Его можно описать экспоненциальной функцией $y=a+b[1-\exp(-ct)]$. В Швеции средняя общая прибавка роста у мальчиков составляет 79,0 см (44% финального роста), а у девочек — 76,8 см (46,2%). *Детский возраст*: эта фаза начинается с конца 1-го года жизни и продолжается до закрытия зон роста. Этот компонент описывают полиномиальной функцией: $y=a+bt+ct^2$. Средняя прибавка роста у мальчиков составляет 85,2 см (47,4%), а у девочек — 78,4 см (47,3%). *Пубертат*: модель пубертатного скачка роста выражается в виде логистической функции $y=a/[1+\exp(-b(t-tv))]$. Средняя прибавка роста у мальчиков составляет 15,4 см (8,6%), а у девочек — 10,9 см (6,5%). y — рост, приобретенный на момент времени t в годах от рождения; a, b, и c — константы; tv — возраст достижения пиковой скорости роста. В — схематичная ▶

https://t.me/medicina_free

стадии более чем у 95% мальчиков. Приблизительно в возрасте 13,5 года мальчики достигают ПСР 9,5 см в год, при этом более выраженные ПСР отмечают у мальчиков при более раннем половом созревании по сравнению с теми, у кого созревание происходит позже [124]. Пубертатный скачок роста у девочек (ПСР составляет приблизительно 8,3 см в год в среднем хронологическом возрасте 11,5 года) происходит между 2-й и 3-й стадиями (см. рис. 3.7). По данным исследования в Великобритании, в среднем от начала до завершения скачка мальчики вырастают на 28 см, а девочки — на 25 см [125]. Хотя считают, что главным образом различие в росте взрослых мужчин и женщин обусловлено дополнительным ростом в ходе пубертатного скачка у мальчиков на 8–11 см [124], исследования костной морфологии у близнецов показали, что различие в росте взрослых людей в большей степени связано не с различием скорости роста у мужчин и женщин, а с поздними этапами роста в пубертатном периоде. В значительной степени еще до пубертатного периода отмечают различную ширину костей при сравнении мальчиков и девочек [126].

В математической модели, с помощью которой стараются определить различные стадии кривой роста в подростковом периоде, на основе продольных данных выделяют фазы роста в грудном возрасте, фазы роста в детском возрасте и пубертатной фазы роста, что позволяет оценивать рост, несмотря на вариабельность возраста наступления пубертата. Сначала отмечают постепенное замедление детского компонента роста, затем пубертатный компонент, который добавляется в развитие вторичных половых признаков (см. рис. 3.14, В). Модель ICP (грудной возраст–детский возраст-пубертат) позволяет определить начало пубертатного скачка роста, предсказать его масштаб и прогнозировать рост у пациентов, у которых известны лишь возраст наступления пубертата и данные роста [127]. Таннер и Девис построили кривые роста для американских детей с использованием данных Национального центра статистики здравоохранения и данных, полученных на основе теоретического подсчета кривых роста. Данные, рассчитанные на основе теоретической оценки кривых роста, могут быть скорректированы в отношении времени наступления скачка роста [128].

модель роста мужчин демонстрирует характеристики модели ICP и показывает эндокринные механизмы, которые принимают основное участие в контроле каждой фазы роста. Первая *затененная область* демонстрирует снижение скорости роста в грудном возрасте после того момента, как прекращается высокая скорость роста плода. *Незатененная область* — фаза детского роста, в течение которой продолжается снижение скорости роста, оно нарастает, формируется плато с постепенным ростом на протяжении всего детского возраста. Рост в эти две фазы зависит главным образом от действия гормона роста и гормонов щитовидной железы, при этом половые стероидные гормоны оказывают минимальное воздействие или не оказывают его. На протяжении следующего периода — пубертатного скачка роста — половые стероидные гормоны оказывают как прямое, так и непрямое воздействие. Половые стероидные гормоны непосредственно действуют на кость путем стимуляции образования инсулиноподобного фактора роста 1, а также локального образования других факторов роста. Также они оказывают непрямое воздействие путем стимуляции повышенной секреции гормона роста, который, в свою очередь, сам по себе оказывает действие на кость и стимулирует синтез инсулиноподобного фактора роста 1. У женщин среди половых стероидных гормонов в пубертатном скачке роста главным образом участвует эстрадиол, в то время как у мужчин основными стероидными половыми гормонами становятся тестостерон и эстрадиол (который образуется при ароматизации тестостерона). Г — скачок роста в подростковом возрасте у мальчиков и девочек (кривые скорости роста). Обратите внимание на более позднее начало пубертатного скачка роста у мальчиков и различие в пиковой скорости роста, которое составляет около 2 лет, а также в максимальной выраженности пиковой скорости роста по сравнению с девочками. Указано время наступления эффектов эстрадиола. В конце скачка роста происходит закрытие эпифизарной зоны роста, что приводит к прекращению скачка роста, и таким образом формируется окончательный рост. [А и Б с изменениями из Karlberg J. On the construction of the infancy-childhood-puberty growth standard // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1989. Vol. 356. P. 26–37. В и Г из Grumbach M.M. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 [Suppl. 6]. P. 1439–1455]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При ежедневном тщательном контроле состояния девочек в пубертатном периоде на протяжении 120–150 дней можно увидеть периоды стазиса в каждом случае (от трех до семи событий на протяжении от 7 до 22 дней подряд), быстрых изменений у каждой девочки (от одного до четырех эпизодов, при этом сумму этих быстрых изменений рассчитывают как долю общего роста за период, что составляет 15,3–42,9%) и постоянного роста на протяжении оставшегося времени без каких-либо ритмов или циклов [129]. При оценке полового созревания клиницисты наблюдают не различные закономерности, которыми характеризуются наблюдения отдельных периодов, а единую скорость роста.

В крупном шведском регистре быстрая линейная скорость роста в грудном возрасте и детстве ассоциировалась с более ранним скачком роста в подростковом возрасте, но с меньшим набором роста в период от 8 до 18 лет, хотя более высокие показатели роста и ИМТ при рождении ассоциировались с более поздним скачком роста в подростковом возрасте и бóльшим набором роста в возрасте от 8 до 18 лет [130].

Поскольку у девочек скачок роста начинается приблизительно за 1,3 года до начала менархе, после менархе потенциал роста ограничен. Рост большинства девочек после достижения менархе увеличивается только на 2,5 см, хотя этот показатель варьирует от 1 до 7 см. Возраст наступления менархе, начало скачка роста и его показатели не могут служить хорошими предикторами роста во взрослом возрасте, так как в данном случае более важной детерминантой бывает длительность периода пубертатного роста. Более позднее начало полового созревания и последующего увеличения роста в начале пубертатного скачка может компенсироваться меньшим фактическим набором массы тела в период скачка и, как результат, отсутствием существенных изменений роста во взрослом возрасте по сравнению со средними популяционными показателями. Однако при более раннем начале полового созревания окончательный рост взрослого может оказаться ниже, более длительная задержка полового созревания способна привести к увеличению роста, а более поздний возраст наступления менархе соответствует более высокому росту во взрослом возрасте у женщин. Возраст начала скачка роста и возраст начала полового созревания четко коррелируют со скоростью прохождения стадий полового созревания у детей в норме. При физическом обследовании мальчиков можно говорить о высокой вероятности значительного роста в будущем, если обследования проводят на ранней стадии пубертата, в то же время при обследовании на поздних стадиях пубертата в будущем ожидается ограниченный рост.

Рост и соотношение верхнего и нижнего сегментов тела, которые определяют как длину от верхней границы лобковой кости до макушки, разделенную на расстояние от верхней границы лобковой кости до подошвы, существенно изменяются в перипубертатном и раннем пубертатном периодах в связи с удлинением конечностей [131]. При рождении соотношение верхнего и нижнего сегментов тела составляет приблизительно 1,7, в возрасте 1 года — 1,4, в 10 лет — 1,0 у здорового ребенка. Ноги начинают расти раньше, чем туловище, хотя позже, в пубертатном периоде, в ходе скачка роста длина ног увеличивается сопоставимо с увеличением верхней половины тела [132].

Среднее соотношение верхнего и нижнего сегментов тела у европеоидных взрослых составляет 0,92, у взрослых афроамериканского происхождения — 0,85. Половых различий в этом соотношении не отмечено. В целом у пациентов с гипофункцией половых желез отмечают более позднее закрытие эпифизарных зон роста, отсутствует пубертатный скачок роста. Таким образом, у них конечности растут на протяжении более длительного периода, что ведет к снижению соотношения верхнего и нижнего сегментов тела и более длительному росту. Это состояние известно как *евнухоидные пропорции*. У пациентов с дефектами синтеза эстрогенов и дефицитом рецепторов эстрогенов отмечают евнухоидные пропорции, однако у пациентов

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

с СПНА пропорции тела соответствуют норме, что подтверждает ведущую роль эстрогенов в регулировании этих пропорций [133–135]. Дистальные участки конечностей (стопы и кисти) начинают расти раньше, чем проксимальные части. Быстрое увеличение размера обуви — предвестник пубертатного скачка роста. У мальчиков с синдромом Кляйнфелтера значительная длина нижних, но не верхних конечностей. Эта особенность позволяет диагностировать заболевание до наступления пубертатного периода. У мальчиков увеличивается ширина плеч, а у девочек — бедер. У девочек происходит расширение верхней апертуры таза, главным образом в связи с ростом вертлужной кости. Размеры головы приближаются к взрослым показателям к 10 годам, и головной мозг достигает 95% взрослых размеров к началу полового созревания.

КОСТНЫЙ ВОЗРАСТ

Для оценки созревания костей скелета сравнивают рентгенограммы кисти, коленного или локтевого сустава со стандартами для созревания в нормальной популяции [136, 137]. Центры окостенения появляются в раннем возрасте, кости созревают по форме и размерам, четко обозначаются поверхности. В конечном счете эпифизы, или пластинки роста, соединяются с телом кости. В норме у детей костный возраст — признак физиологического созревания, не характеризуется четкой взаимосвязью с моментом наступления пубертата, поскольку создается впечатление, что этот показатель варьирует в большей степени, чем хронологический возраст [138]. Кроме этого, врач, который оценивает костный возраст, должен обладать определенным опытом, в противном случае возможны ошибочные результаты. Маловероятно, что такой опыт накоплен в небольших больницах или рентгенологических кабинетах. Вместе с тем костный возраст все еще используют для прогнозирования возраста менархе, а у мальчиков показатель нормального полового созревания, ППС и задержки полового созревания более четко коррелирует с появлением вторичных половых признаков по сравнению с хронологическим возрастом.

О биологически значимом различии между костным и хронологическим возрастом мы можем говорить в том случае, если оно превосходит два SD. SD могут варьировать от нескольких месяцев в грудном возрасте до 1 года в позднем подростковом возрасте. В середине подросткового возраста отличие костного возраста от хронологического в пределах 2 лет рассматривают как нормальное. Как часто отмечают, костный возраст — неточный и, скорее, качественный, нежели количественный показатель [139]. В настоящее время в Европе зарегистрирован подход, включающий сканирование в сочетании с цифровым анализом, что позволит улучшить точность оценки [140]. Сообщают, что дети афроамериканского происхождения по своему костному возрасту несколько старше, чем дети европеоидного происхождения того же хронологического возраста [141], однако недавно полученные данные указывают на то обстоятельство, что дети азиатского и латиноамериканского происхождения характеризуются запаздыванием костного возраста по сравнению с афроамериканцами или детьми европеоидного происхождения того же хронологического возраста [142].

Показатели костного возраста, роста и хронологического возраста можно использовать для прогнозирования роста во взрослом возрасте на основе таблиц Bayley–Pinneau [143] или с использованием подходов Roche–Wainer–Thissen [144], Khamis–Roche [145] (только для здоровых представителей европеоидной расы) или Tanner–Whitehouse, TW2132 и TW3 [146]. Созревание костей скелета более выражено у девочек по сравнению с мальчиками одного хронологического возраста. Это связано с тем, что по данным оценки кисти/запястья у девочек в 11 лет и мальчиков в 13 лет, что соответствует началу пубертатного периода, костный возраст сопоставим. Сообщают о существенной вариабельности различных методов прогнозирования роста, поэтому следует учитывать субъективный характер такой оценки [147].

https://t.me/medicina_free

ПЛОТНОСТЬ СКЕЛЕТА

Преобладают взгляды, что плотность костной ткани взрослых в значительной степени определена генетическими факторами, а также накоплением минералов в костной ткани у детей во время роста. Как считают, такие значимые нарушения у взрослых, как остеопороз и остеопения, связаны с определенными нарушениями в молодом возрасте, а в настоящее время все возрастает интерес к здоровью костной ткани у детей и подростков, в том числе влияние возраста наступления менархе, питания, физической активности и генетических факторов на нормальное развитие скелета [148, 149]. Если не учитывать влияния возраста и полового созревания, существует взаимосвязь между показателями плотности костной ткани у представителей различных поколений одной семьи: на 60–80% вариабельность пиковой массы костной ткани определена генетическими факторами [150]. Клинические исследования и исследования на моделях животных привели к выводу, что характер роста костной ткани в прошлом имеет меньшее значение, чем факторы, повлиявшие на организм недавно, и что рост костей в детском возрасте не оказывает выраженного эффекта в отношении плотности костей у взрослых [151]. Таким образом, даже при неблагоприятных условиях питания в детском и подростковом возрасте возможно улучшение плотности костной ткани в более позднем возрасте.

Локальная МПКТ представляет собой двумерное изображение и является функцией от величины кости. Именно этот показатель чаще всего используют в клинической практике при применении двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Кости меньших размеров ослабляют рентгеновские лучи в меньшей степени, чем более крупные кости, и этот фактор необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов определения плотности кости с использованием доступных в продаже приборов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, по данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, возрастает в среднем на 0,047 г/см^2 у мальчиков и на 0,039 г/см^2 у девочек в год (рис. 3.15, А). Продольные исследования показателей двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии всего тела показали, что у мальчиков накопление минеральных веществ составляет 407 г в год, а у девочек — 322 г в год (то есть 359 мг в день для мальчиков и 284 мг в день для девочек). 26% кальция, который содержится в организме взрослого человека, откладывается в период подросткового пикового накопления кальция, который соответствует в среднем 14 годам для мальчиков и 12,5 года для девочек [152]. Максимальный показатель МПКТ у девочек достигается к 16 годам, а у мальчиков — к 17 годам. При этом различие этих показателей связано с различиями в наступлении ПСР. Затем эта скорость снижается и достигает плато к третьему десятилетию жизни [153].

В настоящее время количественная КТ — экспериментальный метод, однако она позволяет получить важную информацию относительно структуры кости [154]. Несмотря на то обстоятельство, что, по данным количественной КТ, по мере взросления увеличивается плотность коркового слоя кости в поясничном отделе позвоночника, в губчатом веществе кости изменения менее выражены до наступления более поздних этапов полового созревания.

Показана четкая корреляция повышения МПКТ с ростом, массой тела (основной фактор, определяющий плотность костной ткани у подростков и девушек постпубертатного возраста), возрастом, половым созреванием и ИМТ, однако менее выражена взаимосвязь с сывороточным содержанием ИФР-1. Ряд авторов считают, что концепция оценки возраста достижения пиковой плотности кости слишком упрощена, и предпочитают учитывать прочность кости и ее геометрию [155].

Объемная плотность кости [кажущаяся минеральная плотность кости (BMAD — от англ. *bone mineral apparent density*)] отражает содержание костной ткани в периостальной оболочке и имеет большее физиологическое значение, поскольку не зависит от

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

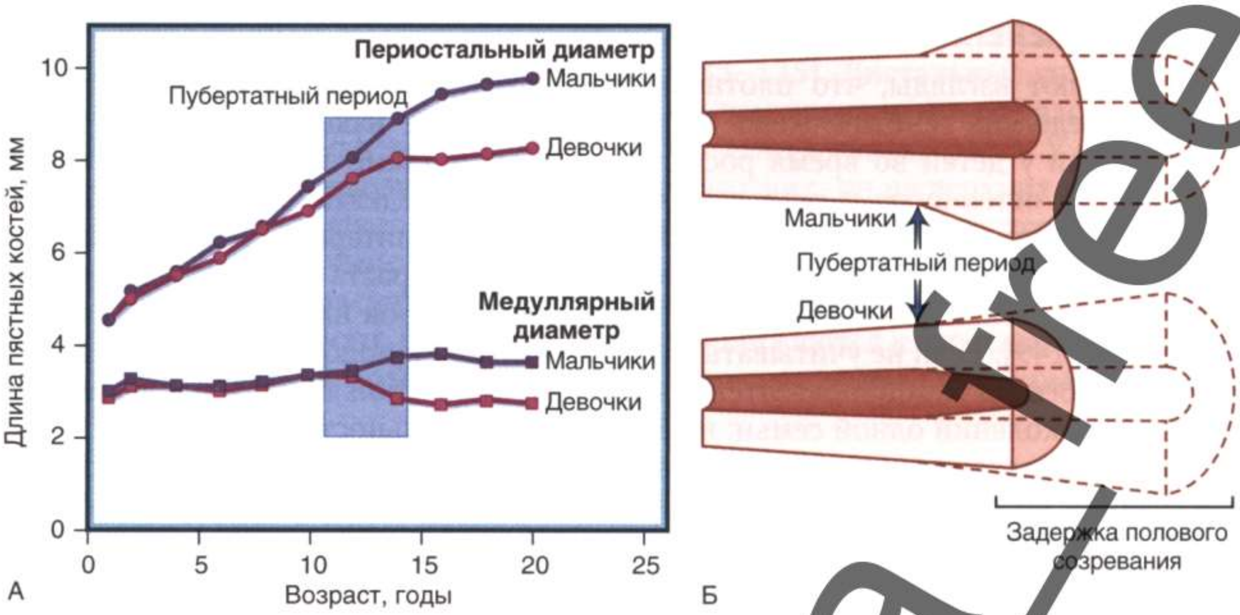


Рис. 3.15. А — до наступления полового созревания у мальчиков и девочек не различается периостальный диаметр пястных костей. В пубертатном периоде у мальчиков периостальный диаметр увеличивается, чего не происходит у девочек, в то время как у мальчиков медуллярный диаметр остается приблизительно постоянным на протяжении роста, однако этот показатель снижается у девочек. Б — задержка полового созревания у мальчиков может привести к меньшей выраженности утолщения надкостницы, при этом образующаяся кость будет меньших размеров и с более тонким периостальным слоем, а медуллярный диаметр останется в пределах нормы (*сверху*). У девочек задержка полового созревания может привести к снижению отложений вещества во внутреннем участке коркового слоя, таким образом, кость имеет нормальные или увеличенные размеры (при сохранении отложений надкостницы, при отсутствии ингибирующего действия эстрогенов), при этом толщина коркового слоя меньше, а медуллярный диаметр больше (*внизу*). [Из Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men // Lancet. 2002. Vol. 359. P. 1841–1850]

размера кости, который изменяется в период роста, особенно в пубертатном периоде (см. рис. 3.15, А). Объемная плотность кости увеличивается специфическим образом в каждом конкретном участке тела, и условия в детском подростковом возрасте, которые влияют на накопления минералов в костной ткани, оказывают различное влияние в зависимости от времени до достижения максимального содержания минералов в кости (ВМС — от англ. *bone mineral content*). Возможно снижение размеров конечностей (в препубертатном периоде), размеров позвоночника (в раннем пубертатном периоде) или объемной плотности кости за счет влияния накопления минералов (в позднем пубертатном периоде) [156].

Расчет BMAD производят следующим образом:

BMAD позвоночника = ВМС позвоночника + (площадь позвоночника)^{1,5} =
= ВМС позвоночника + квадратный корень из (площадь позвоночника)^{3};

BMAD шейки бедра = ВМС шейки бедра + (площадь шейки бедра)^{2};

BMAD всего тела = ВМС + высота (см) как среднее от коррекции с учетом размера кости.

Закономерности в отношении плоскостной (измеряемой при стандартной денситометрии) или объемной плотности кости варьируют в ходе развития организма [157].

Производители устройств для двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии не всегда обеспечивают стандарты результатов для детей и подростков. Часто детей направляют на дополнительные исследования по подозрению на остеопороз в связи с тем, что их результаты по двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии сравнивают со значениями у молодых взрослых, хотя они еще не достигли максимальной плотности кости. Кость достигает взрослого размера, и пубертатный

https://t.me/medicina_free

скачок роста развивается до достижения максимального показателя содержания минералов в кости [158]. Эти факторы могут привести к тому, что в течение определенного времени кость обладает повышенной хрупкостью и повышенным риском травмы у подростков. LBM связана с плотностью скелета (сильнее у мальчиков, чем у девочек), а также жировой массой и плотностью скелета (сильнее у девочек, чем у мальчиков) [159]. Существуют стандарты для интерпретации показателя содержания минералов в кости в отношении LBM, что, как представляется, более четко связано с нормальным ростом костной ткани, чем с хронологическим возрастом. Дополнительный важный фактор формирования кости — мышечный стресс [160]. Ряд центров представляют нормативные данные для исследований по двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии детей [153, 160, 161].

На интернет-сайте Стэндфордского университета доступно приложение, с помощью которого генерируется Z-показатель для МПКТ поясничного отдела позвоночника (L_{II-IV}), бедра или всего тела с использованием Hologic 1000W и учетом возраста, пола и этнической принадлежности пациента [162].

Для детей и подростков разработаны стандарты количественной УЗИ-оценки [163]. В связи с тем что это исследование не сопряжено с радиационным облучением, оно может занять важное место в обследовании детей в дальнейшем.

Seeman представил две предполагаемые ошибки в интерпретации результата денситометрии [157]. Первая связана с концепцией о том, что объемная МПКТ возрастает в период роста. Этого не происходит. В ходе роста увеличиваются размеры скелета, но не его плотность. Вторая связана с идеей, что у мужчин пиковая объемная МПКТ выше, чем у женщин. Это не так. Размер кости больше, и его недооценивают у пациентов с более крупными костями по сравнению с контрольными показателями. Эти ложные заключения связаны с тем, что в результате оценки локальной плотности костной ткани мы получаем показатель содержания минералов в кости на единицу проецированного участка кости в корональной плоскости, или показатель содержания минералов в кости для данного участка (г/см^2). Слишком часто локальные показатели удаляют, а «содержимое» заменяют плотностью, таким образом, содержание минералов в кости на единицу проекции поверхности кости носит название МПКТ, независимо от того, что целевой оцениваемый показатель — именно объемная плотность кости. Несмотря на то обстоятельство, что в норме содержание минералов в кости выше у мальчиков, чем у девочек, и возрастает по мере развития организма, в длинных костях объемная плотность кости у мальчиков и девочек идентична. В отличие от длинных костей показатели объемной плотности костной ткани в позвоночнике увеличиваются и у мальчиков, и у девочек [153, 156, 157].

Возрастание МПКТ в препубертатном и пубертатном возрасте отражает увеличение размеров длинных костей. У девочек в препубертатном периоде ноги растут быстрее, чем туловище, однако по достижении пубертатного периода преобладает рост туловища. У мальчиков размер костей больше происходит в связи с более выраженным утолщением надкостницы (что приводит к увеличению силы кости) и эндостальной резорбции — по сравнению с девочками. У девочек костная ткань откладывается на эндокортикальной поверхности и в дальнейшем может служить резервуаром кальция на этапах лактации и беременности [164].

Масса тела при рождении, набор массы в грудном возрасте и с 9-го по 12-й год жизни влияют на массу костной ткани к 21-му году жизни [165]. МПКТ на момент начала полового созревания позволяет прогнозировать пиковую массу кости по достижении половой зрелости и, как предполагают, также прогнозировать вероятность развития остеопороза у взрослых, по данным продольных исследований. Это можно рассматривать как метод идентификации пациентов, наиболее нуждающихся в терапевтическом вмешательстве [166] (рис. 3.16). Согласно концепции «механостат», изменение силы кости в процессе развития организма связано с увеличением

https://t.me/medicina_free

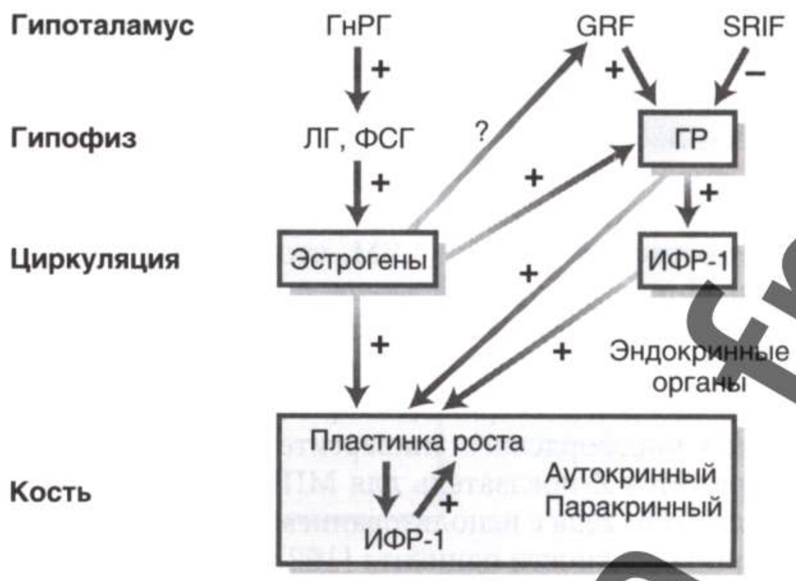


Рис. 3.16. Взаимодействие основных стимулирующих рост гормонов в период полового созревания. Плюс (+) указывает на стимулирующие действия, минус (–) указывает на ингибирующие действия. Циркулирующий инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1) синтезируется главным образом в печени, а также и в других тканях (то есть он оказывает эндокринноподобное действие). Гормон роста (ГР) и половые стероидные гормоны оказывают прямое стимулирующее действие на образование ИФР-1 (то есть паракринное действие) локально в клетках кости и хряща. Для упрощения на рисунке не показана обратная связь ИФР-1 и половых стероидных гормонов с гипоталамо-гипофизарной системой. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; GRF — рилизинг-фактор гормона роста; ЛГ — лютеинизирующий гормон; SRIF — ингибирующий фактор высвобождения соматотропина

нагрузок, с которыми справляются с помощью более выраженной мышечной силы, что стимулирует накопление минералов в костной ткани. В продольном исследовании было показано, что повышение LBM отмечали до достижения пикового содержания минералов в костной ткани, а в более позднем периоде выраженное влияние оказывала жировая масса [167]. Повышение физической активности, как правило, благоприятно для здоровья кости, однако чрезмерное увлечение бегом, гимнастикой и чирлидингом в дальнейшем могут повысить вероятность развития стрессовых переломов [168], а избыточная физическая нагрузка при упражнениях ведет к формированию женской атлетической триады (освещена позже). Прочность головки бедренной кости выраженно возрастает в пубертатном периоде, а плотность ее шейки возрастает у людей, занимающихся спортом с выраженной ударной нагрузкой, таким как бег (по сравнению с видами спорта с активной нагрузкой, например, плаваньем). Всего от 3 до 12 мин упражнений в сутки повышают плотность бедренной кости у детей в раннем пубертатном возрасте [169], при этом более выраженное увеличение отмечают при оценке всего пубертатного возраста.

В препубертатном периоде у девочек, которые занимаются гимнастикой, отмечают дозозависимое увеличение плотности костной ткани в конечности, которая используется наиболее часто [170]. Продольное исследование детей, занимающихся гимнастикой, и их матерей показало, что этот эффект связан главным образом не с генетическими факторами. У девочек-подростков, занимающихся спортом, возрастает плотность костной ткани, хотя этот эффект длится только на протяжении самого периода занятий спортом.

В большинстве исследований показано, что потребление кальция в подростковом возрасте оказывает выраженное влияние на плотность костной ткани в дальнейшем [150], влияние употребления кальция с пищей сохраняется только на протяжении того времени, пока кальций применяют. По данным оценки у девочек в пубертатном

https://t.me/medicina_free

периоде, потребление кальция значительно ниже рекомендуемого, при этом даже рекомендуемые уровни потребления могут оказаться слишком низкими для оптимальной минерализации кости. У детей, которые получают недостаточно молочных продуктов и кальция, возрастает риск переломов в препубертатном периоде, даже при небольших травмах [171]. У девочек в раннем пубертатном возрасте невозможно обеспечить достаточное увеличение всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте, чтобы компенсировать его недостаток в пище, как это происходит у людей более взрослого возраста. У детей афроамериканского происхождения отложение кальция в костной ткани более выражено по сравнению с детьми европеоидного происхождения, и структура кости характеризуется большей толщиной. Создается впечатление, что к позднему пубертатному периоду возникает различие в плотности костной ткани в области позвонков между разными этническими группами. В ходе рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований в период с 1985 по 2005 г., в которые были включены здоровые дети на протяжении, по меньшей мере, 3 мес, выявлено, что использование добавок, содержащих кальций, оказывает незначительное влияние на состояние верхних конечностей, однако увеличение МПКТ не влияет на вероятность перелома в более позднем возрасте [172]. Вместе с тем недостаточный эффект отмечают только у здоровых детей, при этом исследование детей с нарушениями в подростковом возрасте, которые влияют на развитие костной ткани, могут приводить к выявлению других нарушений. Следует отметить, что прием кальция в определенной степени непосредственно связан с увеличением костного возраста [173]. Повышенное потребление натрия за счет снижения доли кальция оказывает неблагоприятное воздействие на увеличение костной ткани. Адекватный прием цинк-содержащих добавок также считают фактором, который связан с МПКТ в подростковом возрасте.

Вызывает беспокойство содержание витамина D, так как у 32% девочек, потребляющих небольшое количество кальция, также отмечают дефицит витамина D и повышение сывороточной концентрации паратгормона и протеина 5b, ассоциированного с рецептором тиреоидного гормона (TRAP-5b), а также существенное снижение объемной МПКТ коркового слоя кости, дистальных отделов тела лучевой и большеберцовой костей. А еще у 46% исследуемых концентрации витамина D были на нижней границе нормы [174]. Дефицит кальция и витамина D может привести к вторичному гиперпаратиреозу у подростков.

У девочек с гетерозиготным генотипом рецептора эстрогена α (Рр) и высоким уровнем физической активности отмечают достоверно более высокую массу костной ткани, более высокую МПКТ и утолщение коркового слоя кости в участках, подвергающихся нагрузке (в сравнении с дистальным отделом лучевой кости, который не подвергается нагрузке), по сравнению с их сверстницами [175] с низкой физической активностью. Эти результаты позволяют предполагать, что высокая физическая активность оказывает благоприятное влияние на людей с гетерозиготным генотипом рецепторов эстрогена, и что при менее благоприятном генотипе Рр возможна компенсация за счет увеличения объема физической активности в раннем пубертатном периоде.

Исследования физически активных мальчиков проводили реже по сравнению с девочками, однако было показано, что у мальчиков, активно занимающихся спортом, в возрасте 16–19 лет возможно увеличение массы костной ткани позвоночника и бедренной кости по сравнению с мальчиками из контрольной группы, которые не занимаются спортом [176]. Нарушения в пубертатном периоде оказывают неблагоприятное действие на рост костной ткани как у мальчиков, так и у девочек, что главным образом связано с дефицитом эстрогенов, обусловленным сниженной секрецией или периферической ароматизацией андрогенов (см. рис. 3.15, Б). Увеличение среднего возраста наступления менархе у молодых женщин на 1,9 года ассоциировалось со

https://t.me/medicina_free

снижением Т-показателя МПКТ лучевой кости. У них выявлены снижение количества трабекул, плотности и уменьшение пустого пространства, а также плотности коркового слоя без снижения площади сечения кости. Эти данные соответствуют уменьшению отложения эндокортикальной костной ткани и служат, возможно, объяснением того, как позднее наступление менархе может быть фактором риска остеопороза костей предплечья [177]. Выделение метаболитов гормонов надпочечников с мочой связано с увеличением прочности костной ткани в проксимальных отделах диафиза лучевой кости, уровень андростендиола в моче в возрасте около 8 лет — ранний предиктор достаточной плотности диафиза костной ткани в позднем пубертатном периоде (около 16 лет) [178]. Периферическая конверсия ДГЭА под действием 17β-гидроксистероид-дегидрогеназы (17β-HSD — от англ. *hydroxysteroid dehydrogenase*) в андростендиол, происходящая на этапе адренархе, может ассоциироваться с отложениями костной ткани в лучевой кости в период роста.

Применение тестостерона у здоровых мальчиков в препубертатном возрасте повышает задержку кальция и костный рост, а также увеличивает плотность кости у подростков с конституциональной задержкой роста, синдромом Кляйнфелтера с дефицитом тестостерона или гипогонадотропным гипогонадизмом у мужчин. У женщин с избыточной секрецией андрогенов возрастает плотность костной ткани, в то же время у девочек с нервной анорексией, гипоталамической аменореей или недостаточностью яичников отмечают снижение плотности костной ткани.

Сывороточные уровни неорганического фосфата, щелочного фосфата, остеокальцина (уровни Gla-белка), перекрестно связанных N-концевых телопептидов коллагена типа I (NTX) [179] и С-концевых пропептидов (PICP) проколлагена типа I; перекрестно связанного С-концевого телопептида коллагена типа I (ICTP), N-концевого пропептида (P3NP) проколлагена типа III и тартрат-резистентной кислой фосфатазы, изоформы 5b, а также выделение пиридинолина, дезоксипиридинолина и галактозилгидроксилизина отражают повышение активности остеобластов и скорости роста в детском возрасте, а также пубертатного роста у детей обоих полов; при этом их значения достигают пика в середине пубертатного периода, а в дальнейшем снижаются [180].

СОСТАВ ТЕЛА

Так же как изменения эндокринных желез вызывают существенные отклонения развития вторичных половых признаков и роста, они влияют на состав тела. В этом процессе могут играть главную роль ГР и половые стероидные гормоны [181]. У мальчиков и девочек в препубертатном возрасте LBM и объем жира в организме приблизительно соответствуют друг другу, однако по мере взросления у мужчин LBM превосходит таковую у женщин в 1,5 раза, а масса скелета — почти в 1,5 раза, в то время как у женщин содержание жира практически в 2 раза превосходит таковое у мужчин (25 против 13%), что ведет к гиноидному (женоподобному) или андроидному (мужеподобному) телосложению [182]. LBM возрастает к 6 годам у девочек и к 9,5 года у мальчиков. Мальчики быстрее набирают LBM, и это происходит на протяжении более длительного периода, чем у девочек в период пубертата. Стабильное состояние достигается приблизительно к 15–16 годам у девочек и на 2–3 года позже у мальчиков [124]. Жировая масса возрастает у девочек в среднем со скоростью 1,14 кг в год, однако у мальчиков она не увеличивается в пубертатный период. Это ведет к тому, что с возрастом у девочек показатели содержания жира выше, чем у мальчиков [124].

Распределение жировой ткани у мужчин (центральное, по типу «яблока», андроидное), которое отличается от такового у женщин (преобладающее накопление жира в нижней части тела, «грушеподобное», гиноидное), происходит главным образом в пубертатном периоде, поскольку у мальчиков отмечают более андроидное телосложе-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ние по сравнению с препубертатным возрастом, в то время как у девочек телосложение остается гиноидным. Существуют определенные этнические различия в характере данных изменений, при этом наиболее выраженное изменение происходит у представителей азиатской расы [183].

В пубертатном периоде после скачка роста происходит скачок мышечной силы. Мышечная масса составляет 54% массы тела у мальчиков-подростков и 42% у девочек-подростков, при этом различие главным образом связано с наличием большего количества мышечных клеток и более крупных мышечных клеток в организме мужчины. До 8 лет различие между полами незначительно, однако к 14 годам обычно у мальчиков отмечают более выраженную безжировую массу нижних конечностей, и они характеризуются большей силой, чем девочки [184].

ОЖИРЕНИЕ, ПУБЕРТАТ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

В период между исследованиями NHANES II и NHANES III, составивший около 20 лет, доля детей-подростков с массой тела выше 95-го процентиля (этот показатель CDC рассматривают как избыточную массу тела) увеличилась почти в 3 раза. Частота этого нарушения достигает 17,1%, а также отмечено увеличение на 50% показателей, соответствующих 85-му процентилю (показатель соответствует избыточной массе тела) [185].

Масса тела не может служить показателем, описывающим содержание жира в организме. В настоящее время для описания формы тела в соответствии с возрастом используют ИМТ, который рассматривают как более адекватный показатель содержания жира в организме в детском и подростковом возрасте [28]. ИМТ изменяется с возрастом, и нельзя говорить о едином показателе, соответствующем норме или отклонению ИМТ, для всех стадий развития организма, при этом такой показатель существует для взрослых. В интернете представлены референтные таблицы ИМТ в соответствии с полом и возрастом от 3-го до 97-го процентиля для их интерпретации [186].

Повышение содержания висцерального жира (то есть интраабдоминальной жировой ткани) у подростков с ожирением ассоциируется с развитием гипертриглицеридемии, снижением содержания холестерина липопротеинов высокой плотности и мелких, плотных, нагруженных холестерином липопротеинов очень низкой плотности. Наличие подкожного жира ассоциируется с образованием крупных, содержащих жиры частиц липопротеинов очень низкой плотности, которые удаляются непосредственно из кровотока и сопряжены с менее выраженным риском. Подкожные отложения жировой ткани, которые приводят к заметным отличиям в форме тела, лишь в некоторой степени отражают данные внутреннего распределения жировых клеток, поскольку увеличение количества интраабдоминальной жировой ткани может вызывать метаболические нарушения без увеличения содержания жира в организме. В исследованиях подтверждена роль увеличения содержания интраабдоминального жира у детей как причины инсулинорезистентности и дислипидемии, при этом для небольших адипоцитов показаны ограниченные способности к накоплению, что ведет к увеличению эктопических отложений жира в миоцитах и гепатоцитах [187, 188]. Соотношение окружности талии и бедер не всегда отражает показатель интраабдоминальной жировой ткани у детей и подростков, поскольку содержание подкожного жира в области живота может быть низким на фоне повышения уровня висцерального жира [187]. Несмотря на то обстоятельство, что показатель окружности талии как маркер интраабдоминальной жировой ткани у детей представляет определенный интерес и существуют соответствующие стандарты, остается неясным, позволяет ли определение окружности талии более точно оценить количество интраабдоминальной жировой ткани по сравнению с определением только ИМТ [189].

https://t.me/medicina_free

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позволяет с высокой точностью оценить содержание жира, воды и минералов в костях, но не дает возможности отличить висцеральный жир от подкожного. Для разграничения интраабдоминального и подкожного жира сначала применяли КТ, а после соответствующего одобрения стали использовать МРТ для исключения облучения. Избыток содержания жира в организме в детском и подростковом возрасте оказывает значительное воздействие на медицинские показатели как в раннем, так и в более позднем возрасте. Доказана четкая связь ожирения, нарушения толерантности к глюкозе и артериальной гипертензии у детей с возрастанием риска преждевременной смерти у американских индейцев, однако аналогичной связи не было показано для гиперхолестеринемии у детей [190].

Содержание липидов в сыворотке крови в пубертатном периоде в норме и при ожирении и метаболическом синдроме. В норме в пубертатном периоде тестостерон обеспечивает увеличение сывороточного содержания холестерина липопротеинов низкой плотности и снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности, что определяет более неблагоприятное соотношение липопротеины низкой плотности/липопротеины высокой плотности у мужчин по сравнению с женщинами [191]. Активность липазы печени после введения препарата гепарина возрастает при воздействии экзогенных андрогенов (и снижается при воздействии эстрогенов), что определяет снижение содержания липопротеинов высокой плотности после лечения андрогенами или повышения эндогенной секреции андрогенов. Стандартные показатели уровня липидов в детском возрасте отличаются от таковых у взрослых [192].

«Эпидемия» ожирения привела к возрастанию частоты развития метаболического синдрома у молодых людей. В разных исследованиях используют различные критерии диагноза метаболического синдрома, поэтому необходима разработка единого определения [193]. По данным продольных исследований, повышение уровня холестерина у детей и подростков ведет к увеличению этого показателя во взрослом возрасте. Уже показано, что при наличии семейной гиперхолестеринемии в пубертатном периоде происходит образование бляшек в интиме сонных артерий, но, по данным случайных аутопсий, выявлены макроскопические или микроскопические признаки атеросклероза у здоровых молодых людей без семейной гиперхолестеринемии, и эта тенденция возрастает при наличии ожирения. К 15–19 годам у 2% мужчин, по данным аутопсии, были выявлены выраженные [степень 4 или 5, по данным Американской ассоциации по изучению сердца (American Heart Association)] очаги атеросклеротического поражения венечных артерий, что ассоциировалось с повышением уровня холестерина в сыворотке крови, ожирением и артериальной гипертензией [194].

Инсулин и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность — характерный признак при ожирении, и, как считают, она становится причиной метаболического синдрома либо ассоциируется с его развитием у пациентов с заболеваниями сердца [195]. Золотым стандартом выявления инсулинорезистентности служит эугликемический клэмп-метод. Определение концентрации инсулина натощак малоэффективно для выявления инсулинорезистентности, так же как и формулы, основанные на содержании инсулина натощак, например оценка гомеостатической модели. Вместе с тем содержание инсулина натощак используют в эпидемиологических исследованиях, где оно оказывается более применимым [196]. В период подросткового скачка роста концентрация инсулина натощак увеличивается в 2–3 раза, секреция инсулина после нагрузки глюкозой возрастает по сравнению с препубертатными уровнями. По данным гиперинсулинового эугликемического клэмп-метода или минимальной модели часто используемого внутривенного теста толерантности к глюкозе, снижается инсулин-опосредованная утилизация глюкозы в периферических тканях, что повышает

https://t.me/medicina_free

резистентность к инсулину в период пубертата в норме. Чувствительность к инсулину находится в обратной взаимосвязи со стадией пубертата и ИМТ.

На всех этапах пубертатного развития секреция инсулина в ответ на пероральный тест толерантности к глюкозе была выше у афроамериканцев по сравнению с европеоидными пациентами. Предполагают, что это этническое различие по частоте инсулинорезистентности становится причиной повышенной частоты развития сахарного диабета 2-го типа у афроамериканцев по сравнению с европеоидными пациентами и служит объяснением этнических различий у молодых людей, когда у европеоидных подростков уровень чувствительности к инсулину выше, чем у афроамериканцев и латиноамериканцев [197, 198]. У пациентов с СТ и большой талассемией инсулинорезистентность проявляется рано, однако даже при СТ, когда исходно присутствует резистентность к инсулину, риск развития сахарного диабета при лечении ГР низкий или отсутствует.

По мере увеличения частоты сахарного диабета 2-го типа (инсулиннезависимого сахарного диабета) предлагаемые критерии скрининга оценивали повторно. В настоящее время необходимо проводить скрининг детей с ИМТ выше 85-го процентиля в следующих случаях: (1) при наличии сахарного диабета 1-го типа в семейном анамнезе; (2) при наличии признаков инсулинорезистентности (например, «черный акантоз», функциональный гиперандрогенизм яичникового генеза, артериальная гипертензия, дислипидемия) или (3) в том случае, если ребенок относится к одной из следующих этнических групп: афроамериканцы, американские индейцы, американцы латиноамериканского происхождения и американцы азиатского происхождения. Когда уровень глюкозы в плазме крови натощак больше 6,9 ммоль/л (126 мг/дл) или концентрация постпрандиальной глюкозы через 2 ч после приема пищи выше 11 ммоль/л (200 мг/дл) и при наличии таких симптомов, как снижение массы тела, полиурия или полидипсия, а также когда при случайной оценке глюкозы в плазме крови ее содержание выше 11 ммоль/л (200 мг/дл), вероятно наличие сахарного диабета, и необходимо определение типа диабета (1-й или 2-й).

У пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (ИЗСД) обычно в пубертатном периоде необходимо увеличение дозы инсулина для контроля гликемии. Инсулинорезистентность может быть отчасти связана с увеличением окисления жиров в пубертатном периоде, которое коррелирует с повышением уровня ИФР-1 в сыворотке крови и может быть связано с повышенной секрецией ГР. Вместе с тем данных о том, что лечение ГР само по себе повышает вероятность развития сахарного диабета 2-го типа или нарушения толерантности к глюкозе, нет. У детей с сахарным диабетом 1-го типа в пубертатном периоде происходит прибавка массы тела, в результате чего частота развития ожирения у детей с ИЗСД выше, чем можно ожидать с учетом семейного анамнеза. В некоторых случаях подростки с ИЗСД, преимущественно девочки, снижают дозу инсулина для снижения массы тела, что может приводить к катастрофическим последствиям. Как правило, ретинопатия, ассоциированная с ИЗСД, развивается в подростковом возрасте или позже, однако это отчасти определяется такими факторами, как длительность течения и контроль сахарного диабета в препубертатном возрасте. Американская ассоциация диабетологов рекомендует проведение скрининга на наличие микроальбуминурии — индикатора развития диабетической нефропатии в пубертатном периоде.

В норме организм человека адаптируется к изменениям, связанным с физиологическим повышением инсулинорезистентности в пубертатном периоде, однако при наличии генетического риска развития сахарного диабета 2-го типа с сопутствующим дефектом β-клеток поджелудочной железы [199] возможно нарушение адаптации организма к инсунорезистентности. У таких пациентов в силу того, что ожирение также сопровождается дополнительным увеличением инсулинорезистентности, возможно развитие клинически выраженного сахарного диабета 2-го типа в пубертатном

https://t.me/medicina_free

периоде или раньше. Не следует путать сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков с различными формами моногенного диабета (который ранее называли диабетом взрослого типа у молодых — MODY), наследуемыми по аутосомно-доминантному типу [200].

Несмотря на то что поликистоз яичников развивается часто, существует ряд редких синдромов тяжелой инсулинорезистентности, при которых сочетаются гипергликемия и вирилизация [201]. Женщины с синдромом Кана типа А характеризуются стройным мускулистым телосложением в подростковом возрасте, у них присутствуют «черный» акантоз, гирсутизм, олигоменорея или аменорея, а также гипертекоз яичников и стромальная гиперплазия, которая ассоциируется с патологией гена рецептора к инсулину. Синдром гиперандрогении, инсулинорезистентности и «черного» акантоза (HAIR-AN) и поликистоз яичников характеризуются меньшей тяжестью по сравнению с синдромом Кана типа А и обычно проявляются у девочек в подростковом возрасте. У пациентов с синдромом Рабсона–Менденхолла отмечают тяжелую инсулинорезистентность (которая может приводить к диабетическому кетоацидозу), нарушение черт лица, «черный» акантоз, гирсутизм, дисплазию зубов, вздутие живота, а также увеличение полового члена или клитора. Синдром Рабсона–Менденхолла сходен с синдромом Донахью (лепречаунизм) и связан с гомозиготными или сложными гетерозиготными дефектами гена рецептора к инсулину. Синдром Кана типа В вызывается воздействием ингибирующих или стимулирующих антител к рецептору инсулина и иногда сочетается с «черным» акантозом или овариальным гиперандрогенизмом. Этот синдром может сочетаться с синдромом атаксии-телангиэктазии или развиваться у здоровых подростков. У пациентов с липодистрофическим сахарным диабетом (синдромом Берардинелли–Сейпа) присутствуют липодистрофия и тяжелая инсулинорезистентность, а также полное или частичное отсутствие подкожного жира с выраженным ростом и созреванием костей скелета, гипертрофией мышц, «черным» акантозом, гипертрихозом, органомегалией и легкой гипертрофией внешних половых органов.

У большинства пациентов с синдромами, связанными с инсулиннезависимым сахарным диабетом, сначала эффективны пероральные гипогликемические препараты, при прогрессировании заболевания может понадобиться инсулин. Описаны низкие значения гонадотропина в сыворотке крови в пубертатный период без ответа на ГнРГ у ряда девочек с такими синдромами инсулинорезистентности. У них отмечают увеличение размеров яичников, что предполагает непосредственное участие инсулина в стимуляции их роста. Создается впечатление, что гиполептинемия, выявленная при липодистрофии различной степени, не влияет на половое созревание, однако применение лептина приводило к восстановлению менструального цикла у ряда женщин, а коррекция синтеза тестостерона — к нормальным значениям показателя у мужчин [202].

Артериальное давление зависит от возраста, пола и роста ребенка [203]. Оно повышается в период полового созревания, связано с ростом и синхронизировано с пубертатным скачком роста, что предполагает наличие взаимосвязи в отношении контроля этих двух процессов [204]. В подростковом периоде артериальная гипертензия часто сопутствует ожирению. Повышение артериального давления в пубертатном периоде определяется ИМТ и ростом — взаимосвязанными факторами. Артериальное давление у детей и подростков определяет показатели артериального давления в будущем у взрослых. У детей афроамериканского происхождения отмечают повышение артериального давления при более низких значениях ИМТ по сравнению с детьми европеоидного происхождения, что приводит к возрастанию значения этой проблемы в афроамериканской популяции. При ППС артериальное давление выше обычных значений для препубертатного возраста и соответствует размерам тела и ИМТ.

https://t.me/medicina_free

АНАТОМИЯ, ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ДАННЫЕ ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИИ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

Анатомия и функционирование головного мозга претерпевают существенные изменения в позднем детском и подростковом возрасте (рис. 3.17). Особенности поведения или формирования психопатологии в этот период времени основаны на происходящих изменениях, а также на воздействиях в более ранние периоды жизни и в пренатальном периоде, генетических факторах. В подростковом периоде появляется способность решать сложные проблемы так, как это делают взрослые. После усиления метаболизма коры головного мозга в грудном возрасте отмечают его снижение в позднем детском возрасте до взрослого уровня. Это снижение завершается к концу второго десятилетия жизни. Префронтальная ассоциативная кора, область головного мозга, которая отвечает за планирование и контроль эмоционального поведения, развивается до достижения 20–25 лет [205]. Стрессовые факторы на различных этапах развития, даже в раннем детском возрасте, могут вызывать психологические изменения в подростковом периоде.

В период физического полового созревания при функциональной МРТ выявляют анатомические изменения префронтальной коры — области, которая определяет эмоциональную регуляцию и планирование. Эти изменения, вероятно, связаны со многими характерными изменениями поведения в подростковом возрасте. Отмечают линейное увеличение объема белого вещества в период от 4 до 22 лет, что связано с усилением миелинизации в период развития [206]. Снижение синаптической и нейрональной плотности коры, обусловленное запрограммированной гибелью клеток, происходит в возрасте от 2 до 16 лет, и это формирование структуры синапсов может быть связано с улучшением памяти. Начиная с 6 лет происходит изменение содержания серого вещества по U-образной кривой. В продольных исследованиях с динамическим картированием развития коры головного мозга у человека показано, что ассоциативные зоны коры более высокого порядка (например, отвечающие за исполнительную функцию, внимание и координацию движений) созревают позже участков коры, отвечающих за соматосенсорную, моторную и визуальную функции, и областей, более филогенетически старых по сравнению с новыми областями [207, 208]. Избыток андрогенов во внутриматочном периоде приводит к увеличению миндалевидного тела, у девочек увеличивается масса серого вещества на 2 года раньше, чем у мальчиков в пубертатном периоде, что демонстрирует влияние стероидных половых гормонов на рост головного мозга и его ремоделирование у человека. Повышение содержания ЛГ связано с формированием областей с повышенной плотностью белого вещества, включая поясную борозду, среднюю височную извилину и валик мозолистого тела; эта взаимосвязь отчасти обусловлена генетическими факторами. Создается впечатление, что объем серого вещества, по крайней мере у девочек, связан с увеличением уровня эстрадиола в пубертатном периоде [209].

На протяжении пубертатного периода отмечают снижение пластичности головного мозга. Пример включает неспособность говорить на иностранном языке без акцента после наступления пубертата и восстановление ребенка после повреждения ЦНС, которое у взрослого человека привело бы к афазии. Уменьшение пластичности головного мозга может снижать возможность адаптации к быстро развивающемуся миру с учетом более длительной продолжительности жизни по сравнению с доисторическими временами [210]. В прошлом, с учетом статических условий окружающей среды, пластичность обеспечивала возможность к обучению до наступления пубертатного периода, в то время как ее отсутствие и стандартный ответ на воздействие внешних факторов у взрослых обеспечивали успешное достижение цели.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

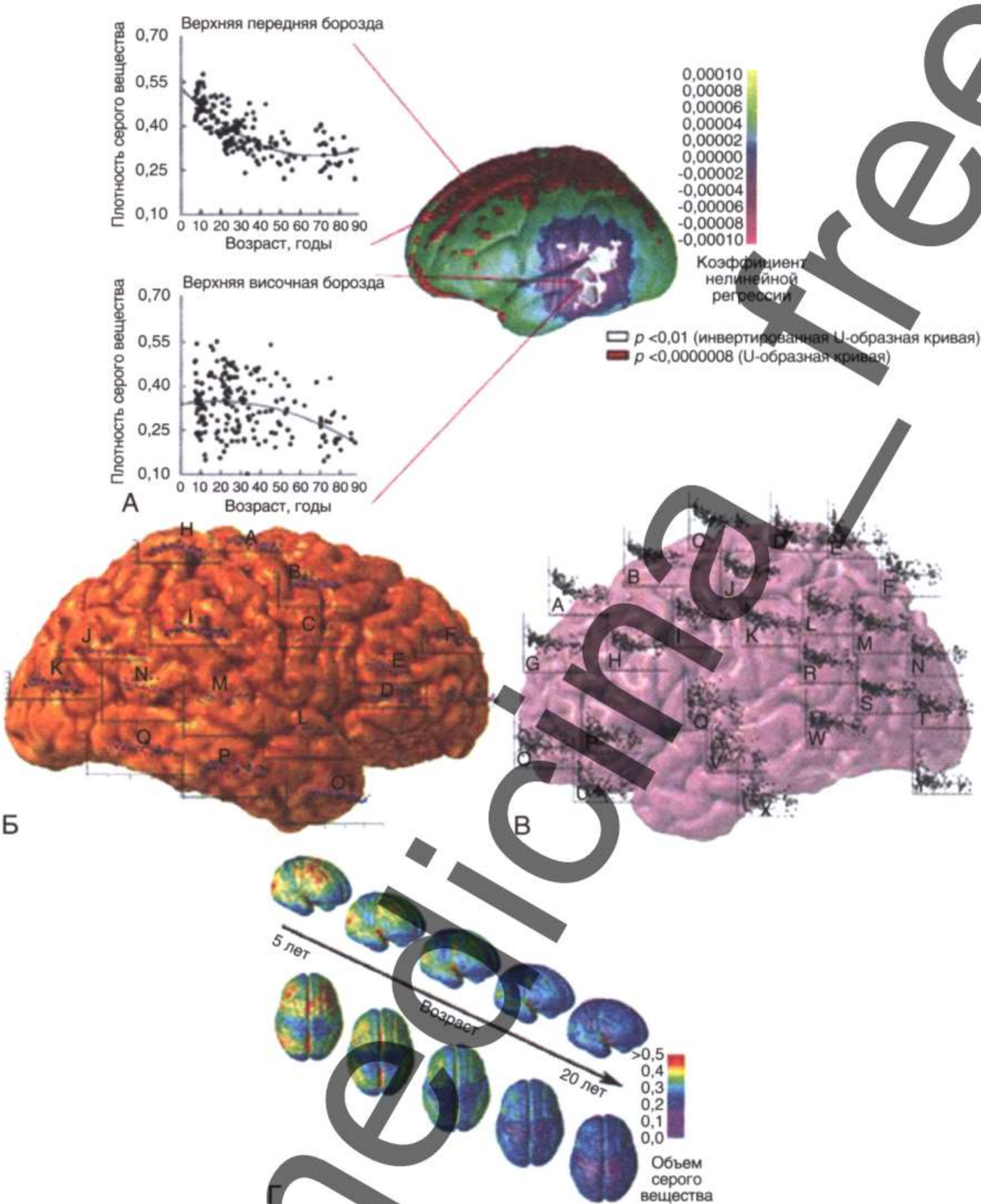


Рис. 3.17. Картирование изменений головного мозга с течением времени. Для выявления развития головного мозга можно использовать статистические модели в зависимости от времени, в которое применяют данные, полученные с помощью поперечного метода (то есть на группе субъектов в один и тот же момент времени) или продольного метода (при наблюдении за рядом субъектов по мере их взросления), либо с использованием обоих методов. Затем с помощью специального кода наносят показатели, в частности толщину коры головного мозга. Траектория уменьшения серого вещества на протяжении жизни человека представлена на основе группы, включающей 176 человек в возрасте от 7 до 78 лет [8]. А — область, в которой плотность серого вещества быстро снижается на протяжении подросткового периода (например, верхняя лобная борозда, в которой снижение содержания серого вещества описывается квадратичным уравнением, представленным перевернутой U-образной кривой) или постепенно снижается на протяжении жизни (например, верхняя лобная борозда, в которой уменьшение содержания серого вещества описывается квадратичным уравнением, представленным U-образной кривой). На рис. Б и В показано снижение плотности серого вещества для определенных участков по мере взросления, при этом участки отмечены различными буквами. Созревание головного мозга и изменение плотности серого вещества отображены по годам на рис. Г с фракциональными изменениями серого вещества, показанными цветовым кодом (В и Г). [Из Sowell E.R., Peterson B.S., Thompson P.M. et al. Mapping cortical change across the human life span // Nat. Neurosci. 2003. Vol. 6. P. 309–315; Toga A.W., Thompson P.M., Sowell E.R. Mapping brain maturation // Trends Neurosci. 2006. Vol. 29. P. 146–159]

https://t.me/medicina_free

Развитие мании, депрессии, обсессивно-компульсивных расстройств и шизофрении отмечают чаще после наступления пубертата. Утверждают, что они связаны с изменениями нормальной архитектуры головного мозга и функций, которые происходят после наступления пубертата.

Характеристика сна в пубертатный период

Для периода роста и развития у различных видов животных характерно увеличение продолжительности сна. Поскольку сон — время уязвимости, возникновение угроз, ведущих к развитию стресса, препятствует нормальному сну, и считают, что для нормального сна у подростка необходимо чувство безопасности, поскольку подросток готовится к независимости и заботе о себе в теоретически враждебном мире. Более сложная работа головного мозга в пубертатный период выражается в увеличении амплитуды и частоты δ-волн (волны частотой от 0 до 3 Гц на электроэнцефалограмме) во время глубокого сна, что, как считают, более связано с возрастом, нежели с половым созреванием или ростом [211]. Считают, что во время глубокого сна (то есть медленноволнового сна, или сна без быстрых движений глаз) восстанавливается способность к обучению и другим видам активности, свойственным состоянию пробуждения, при этом наибольшей восстановительной способностью обладает высокоамплитудный δ-волновой сон. В подростковом периоде время, проведенное в состоянии глубокого (4-й степени) сна, снижается на 40–50%, и по мере полового созревания происходит увеличение доли (19,7%) сна 2-й степени. Снижение доли медленноволнового сна в подростковом периоде может отражать изменение головного мозга, связанное с его развитием.

При свободном режиме дня периоды сна и бодрствования синхронизируются и приблизительно соответствуют смене времени суток. Поскольку возможность активной деятельности человека в темное время суток ограничена, в ходе эволюции была выработана склонность к более раннему отходу ко сну, однако в этих пределах возможны определенные изменения, связанные с развитием. Так, например, ребенок в возрасте 1 года спит в среднем 11 ч в сутки, а к 18 годам, если обстоятельства позволяют, средняя продолжительность сна составляет 8 ч. Пожилые люди просыпаются раньше и чаще считают себя «жаворонками», чем подростки или молодые взрослые. Поскольку дети также рано просыпаются в более раннем возрасте, время пробуждения на протяжении развития человека можно отобразить в виде перевернутой U-образной кривой [212]. Создается впечатление, что этот переход от вечернего к утреннему бодрствованию в пубертатном периоде связан с биологическими, а не социальными факторами. В прошлом считали, что социальные факторы более значимы.

При отсутствии необходимости рано вставать на работу или в школу подростки позже ложатся и рано встают по сравнению с нормальным расписанием буднего дня, и этот порядок дня существенно отличается от того, который был у них в более юном возрасте. Те, у кого занятия в школе начинаются раньше, встают раньше других, но у них не меняется время отхода ко сну, что ведет к значительному различию в продолжительности сна. Данные исследования Add Health показали снижение продолжительности сна по оценке самих подростков на протяжении полового созревания, при этом у девочек отмечают более выраженные проблемы со сном (например, бессонницу, недостаточный сон, усталость при пробуждении) по мере полового созревания, в то время как у мальчиков такой взаимосвязи нет [213]. У подростков происходит увеличение сонливости в дневное время суток, главным образом в середине периода полового созревания до 3–4-й стадии, даже в том случае, если общее время сна остается постоянным на протяжении многолетних продольных исследований [214]. При добровольном отказе от сна (например, при выполнении домашней работы в позднее время) сонливость может достигать уровня нарколепсии, а также возможно

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

апноэ во сне. Подростки хуже адаптируются к изменениям режима сна по сравнению с другими возрастными группами. Это проявляется в различной продолжительности бодрствования в будни и выходные дни. Подростки легче адаптируются к бодрствованию в более позднее время суток по сравнению с более ранним. В том случае, если в летнее время подросток позже ложится спать, но при этом вынужден менять свой распорядок дня для посещения школы, такой переход может быть особенно длинным и трудным.

По данным исследования с участием 27 000 человек, было высказано предположение, что точку перехода от вечернего образа жизни в подростковом возрасте (после утреннего образа жизни в детстве) к утреннему образу жизни во взрослом возрасте можно использовать как маркер завершения подросткового периода — знак того, что ремоделирование головного мозга, связанное с его развитием, завершено [215]. Возраст, соответствующий этой точки, составляет 20,9 года у мужчин и 19,5 года у женщин, у которых соответствующие изменения, так же как и другие изменения, связанные с пубертатным периодом, происходят раньше, чем у мужчин (рис. 3.18).

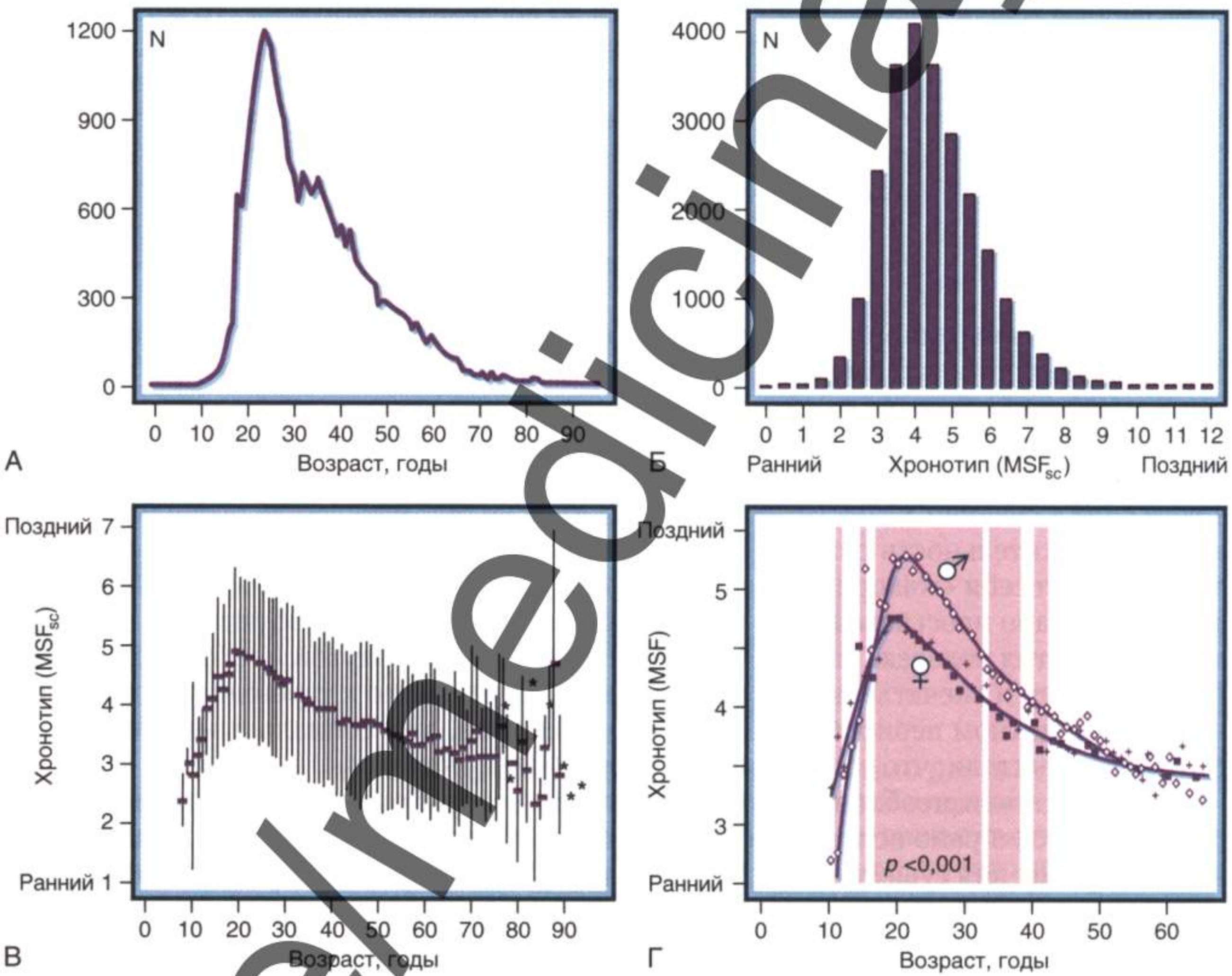


Рис. 3.18. Оценка хронотипа (времени пробуждения при отсутствии действия внешних факторов) с использованием базы данных MCTQ ($N \approx 25\,000$). А — распределение по возрасту в пределах базы данных. Б — распределение хронотипов. В — возрастные изменения в среднем хронотипе (± стандартное отклонение) носят в значительной степени системный характер (за исключением людей в возрасте 19, 21, 22 и 23 лет, средние данные для всех остальных возрастов ± стандартное отклонение достоверно отличаются от таковых в возрасте 20 лет, t-тест, p <0,001). У мужчин и женщин отмечены различные возрастные изменения хронотипов (Г) (*закрашенные кружки и черные линии* — женщины; *полые кружки и серая линия* — мужчины). Серым заштрихована область, показывающая достоверные различия между результатами у мужчин и женщин (t-тест, p <0,001). [Из Roenneberg T., Kuehnle T., Pramstaller P.P. et al. A marker for the end of adolescence // Curr. Biol. 2004. Vol. 14. P. R1038–R1039]

https://t.me/medicina_free

Характеристики подросткового возраста

Главным образом в этой главе рассмотрены биохимические и физические изменения, соответствующие периоду, который мы определяем как пубертатный. Однако на протяжении этого периода также происходят психосоциальные изменения, которые, как правило, описывают как подростковый возраст. Несмотря на то обстоятельство, что в развивающихся странах человек начинает играть взрослую роль в обществе лишь через несколько лет после достижения репродуктивной зрелости, чем больше технологическое развитие общества, тем большее время необходимо для психосоциального развития подростка. Длительный период подросткового возраста в современном обществе, варьирующий в возрасте от 11 до 20 лет в США, появился недавно в человеческой истории — не больше 100 лет назад в западных странах.

Как отметила Ремшмидт, наиболее важные психологические и психосоциальные изменения в подростковом возрасте связаны с появлением абстрактного мышления, ростом способности восприятия точки зрения других людей, увеличением способности к самоанализу, развитием половой и личностной идентичности, развитием системы ценностей, повышением автономии по отношению к семье и личной независимости, значимости отношений со сверстниками, а иногда формированием качеств, присущих той или иной субкультуре, и развитием навыков и стратегии для преодоления возникающих проблем и кризисов [216].

Подростковый период по хронологическому возрасту можно разделить на три этапа (ранний, средний и поздний). Вместе с тем эти этапы могут соответствовать разному возрасту созревания, поскольку в этих возрастных группах скорость физиологического созревания у разных людей различается [217].

В раннем подростковом периоде (от 11 до 15 лет) происходит бóльшая часть физических изменений, связанных с пубертатным периодом. В американском обществе этот этап включает значительные социальные изменения: переход от изолированной среды, составляющей одну классную комнату, как это бывает в начальной школе, к средней или началу высшей школы, когда подростки учатся в нескольких классных комнатах, а преподают несколько учителей. У человека возрастает способность к абстрактному мышлению и принятию решений — в отличие от конкретного мышления в детском возрасте.

Средний подростковый возраст (от 15 до 17 лет) — период, когда ребенок ходит в старшую школу. Он более спокойный по сравнению с ранним подростковым возрастом. Школьный опыт значительно не меняется, и большинство биологических и физических изменений, свойственных пубертатному периоду, уже произошло. Человек становится более независимым (например, ему разрешено получать водительские права), но он/она все еще живет в доме с родителями. Эмоционально ребенок отдаляется от семьи, и на него меньше влияют его/ее сверстники, чем это происходит у подростков более раннего возраста; дружба приобретает большее значение.

Поздний подростковый возраст начинается в конце старшей школы и связан с принятием на себя взрослых ролей на работе, в семье и обществе. Если человек посещает высшую школу/колледж, этот период может удлиняться.

Поведение и нормальный пубертатный период

Почти 100 лет назад Дж. Стэнли Холл, еще не имевший возможности использовать современные научные подходы, охарактеризовал период созревания ребенка как период «Sturmund Drang» (то есть «штурм и натиск»), который в обычных условиях ограничивается культурной средой [218]. В то же время в большинстве современных эмпирических исследований подростковый период рассматривают как продолжительную адаптивную фазу эмоционального роста, которая больше характеризуется

https://t.me/medicina_free

стабильностью, чем хаосом, и в большей степени гармоничными отношениями между поколениями, а не развитием конфликтов. Несмотря на то обстоятельство, что изменения настроения обычно происходят в течение более короткого времени (иногда на протяжении нескольких часов или дней) и более выражено у подростков по сравнению с взрослыми, эти изменения необходимо отделять от длительных изменений настроения и поведения, ассоциированных с серьезной психической патологией.

Расстройство эмоциональной сферы или выраженное буйное поведение у подростков не относят к проявлениям нормы. Оно может отражать психопатологические изменения, которые требуют диагностики и лечения. Часто эти нарушения ошибочно воспринимают как временную проблему, связанную с реакцией приспособления в подростковом возрасте. В тех случаях, когда эти условия сохраняются при переходе к взрослому возрасту, они носят более тяжелый характер. По данным 4-летнего продольного исследования студентов 1-го курса института в США было показано, что у 25% отмечено стабильное взросление, которое характеризуется плавным сбалансированным функционированием, несмотря на возникающие стрессовые ситуации; у 34% — бурный рост, что отражает хорошую адаптацию в целом, и краткие периоды затруднения и стресса после возникновения ряда стрессовых ситуаций. У 21% выявлена эмоциональная нестабильность, которая характеризуется резкими изменениями настроения, тревогой и депрессией. В эту группу главным образом попадают подростки, у которых были конфликтные ситуации в семьях, психические заболевания и социально-экономические трудности [219]. Во многих случаях подростки с эмоциональными нарушениями не «вырастали из них», по данным последующего исследования, проведенного через 5 лет, и в конечном счете у них выявлялись униполярные и биполярные депрессивные расстройства. Можно сделать вывод о том, что 80–90% подростков благоприятно проходят половое созревание и являются счастливыми людьми, но у 10–20% возникают значительные трудности.

НАСТРОЕНИЕ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О САМОМ СЕБЕ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

У девочек в начале полового созревания часто формируется негативное представление о самой себе, но позитивное представление о своем теле. Благоприятные отношения со сверстниками и приспособления к ситуации в дальнейшем возникают по мере развития молочных желез. Для подростков не показана четкая связь изменения настроения со стадией полового созревания, однако в отношении депрессивного аффекта отмечена достоверная криволинейная зависимость (то есть за нарастанием выраженности следует ее снижение), а также в отношении контроля импульсивности (за снижением следует повышение), и эти данные соответствуют уровню эстрадиола в сыворотке крови. Полученные данные указывают на тот факт, что гормональные изменения могут иметь большее значение по сравнению с физическими изменениями в качестве детерминант определенных типов настроения и поведения в подростковом возрасте.

ВАРИАЦИИ НОРМЫ ПОВЕДЕНИЯ В НАЧАЛЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

В пределах нормальных вариантов полового созревания девочки при раннем половом созревании и мальчики при позднем половом созревании часто подвержены адаптивным реакциям в пубертате и адолесценции. У мальчиков и девочек с более ранним созреванием повышается риск злоупотребления различными веществами [220].

Мальчики с ранним развитием воспринимаются как более зрелые, привлекательные, умные и чаще берут на себя роль лидеров. Мальчики с более поздним развитием склонны к более низкой самооценке и оценке собственного тела и более чувствительны к давлению со стороны сверстников, особенно среди представителей рабочего класса и в группах меньшинств. По большей части эти трудности позднего созревания

https://t.me/medicina_free

связаны не с недостаточным половым развитием, а с низким ростом. При выраженной конституциональной задержке развития даже после лечения андрогенами у пациентов отмечают задержку социального созревания. Это состояние повышает риск того, что мальчики из этой группы упустят какие-то возможности в сфере обучения.

И напротив, у девочек — тенденция к возникновению большего количества сложностей при раннем созревании, особенно в старшей школе, где они могут привлекать внимание более зрелых и возрастных мальчиков, и у них выше частота субъективного восприятия различных симптомов и нарушений. Раннее половое созревание может привести к негативному восприятию тела у девочек — в отличие от мальчиков, которые воспринимают этот эффект положительно. Раннее половое созревание может повысить склонность к агрессивному поведению, которому способствует неблагоприятная окружающая среда. Раннее половое созревание у девочек может ассоциироваться с небольшим преимуществом в отношении коэффициента интеллектуальности (IQ — от англ. *intelligence quotient*) по сравнению с девочками с более поздним созреванием. В случае более позднего полового созревания девочки чувствуют себя комфортней, дольше стремятся к поддержке со стороны своей семьи, и в этом случае родственники реже обращаются за медицинской помощью по сравнению с мальчиками с поздним половым созреванием. В случае как раннего, так и позднего полового созревания у девочек появляются тенденции к поведению, сопряженному с риском для здоровья, направленному на снижение массы тела, увеличение мышечной массы, неправильное питание, использование пищевых добавок и стероидов, чрезмерно активные физические упражнения. Этих тенденций нет у мальчиков на аналогичных стадиях развития.

РИСКОВАННОЕ ПОВЕДЕНИЕ

У подростков с низким уровнем когнитивного процесса или конкретным мышлением, а также с ранним началом полового созревания повышена частота рискованного поведения. Возраст начала курения и употребления алкоголя пропорционально связан с возрастом наступления полового созревания у девочек: при раннем половом созревании девочки могут начать употребление этих веществ раньше, такая же закономерность отмечена и у мальчиков.

Сексуальное поведение в подростковый период

Доля подростков, у которых был сексуальный опыт, возрастает от менее 2% в 12 годам до 16% к 15 годам, 33% к 16 годам, 48% к 17 годам, 61% к 18 годам и 71% к 19 годам для представителей обоих полов. В настоящее время подростки вступают в половую связь несколько позже, чем в недавнем прошлом. Показана достоверная взаимосвязь с ранней половой активностью у девочек таких факторов, как наступление пубертата, низкая самооценка, попытки курения или употребления алкоголя в прошлом и отсутствие ожирения. У мальчиков выявлена достоверная взаимосвязь с половой активностью таких факторов, как более старший возраст, плохие взаимоотношения с родителями, низкий доход и попытки курения в прошлом. В исследовании Add Health было показано, что подростки с наиболее высоким и наиболее низким интеллектом реже вступают в половую связь по сравнению с подростками со средним уровнем интеллекта.

Способность к оплодотворению у мальчиков и девочек возникает значительно раньше формирования взрослого фенотипа. В США число беременностей у девочек в возрасте от 15 до 19 лет составляет 41,5 на 1000 [221]. У мальчиков, по данным некоторых исследований, показана корреляция между уровнем тестостерона и половой активностью, однако по другим данным создается впечатление о ее зависимости от

https://t.me/medicina_free

социального воздействия полового созревания. Вовлечение в действия религиозного характера могут снизить вероятность половой активности.

Социальное давление в отношении девочек представляется более сложным, поскольку оно способствует как формированию ранней сексуальности, так и препятствует ей, причем это воздействие существенно отличается от такового в отношении мальчиков. Более раннее наступление пубертатного периода в настоящее время по сравнению с прошлым значительно влияет на социальные нормы полового поведения [3].

В рандоминизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном клиническом исследовании с участием мальчиков и девочек с задержкой полового развития, проводившимся для оценки применения перорального конъюгированного эстрогена у девочек и тестостерона энантата℘ у мальчиков в трех различных дозах, которые предназначены для моделирования ранней, средней и поздней стадий полового созревания, не было отмечено эффектов, либо они были незначительными. У мальчиков зарегистрировано увеличение частоты ночных поллюций и стремлений к прикосновению при применении средней и высокой доз, однако других эффектов отмечено не было. У девочек зафиксирована повышенная частота петтинга, однако при назначении эстрогена только в дозе, соответствующей позднему пубертатному периоду, при этом других эффектов отмечено не было.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ

Увеличение амплитуды и характера секреции ГнРГ в пубертатном периоде способствует увеличению секреции гонадотропинов гипофиза и половых стероидных гормонов, а также регулирует их секрецию, что в конечном счете приводит к формированию способности к оплодотворению.

Гонадотропины

В связи с тем, что секреция ГнРГ носит пульсовый характер, секреция гонадотропинов также происходит эпизодически. При использовании новейших иммунометрических суперчувствительных методов анализа мы можем точно измерять этот показатель в небольших выборках пациентов детского возраста. При этом полученные результаты ниже, чем отмеченные по данным предыдущих исследований.

В течение первых 2 лет после рождения содержание ЛГ и ФСГ в плазме крови поднимается до взрослых значений и время от времени выше, но затем снова снижается до наступления полового созревания. Результаты использования ультрачувствительных методов и тестов III поколения для оценки содержания ЛГ и ФСГ позволяют подтвердить наличие более ранних признаков пульсовой секреции гонатропинов в препубертатном периоде и указывают на тот факт, что базальные уровни иммунореактивности ЛГ существенно ниже, чем сообщали ранее [222, 223]. Концентрация ФСГ в сыворотке крови выше, чем ЛГ у мальчиков и девочек в препубертатном периоде [224]. По меньшей мере через 1 год после начала пубертатного периода отмечают более выраженное повышение амплитуды сывороточного ЛГ (то есть в перипубертатный период, который непосредственно предшествует появлению признаков полового созревания), который рано достигает фазы плато, в то время как для ФСГ было показано более постоянное повышение содержания у мальчиков в периоде полового созревания по сравнению с более ранним периодом, при этом отмечено увеличение амплитуды пульсовой волны секреции. К 5 годам у девочек и мальчиков препубертат-

https://t.me/medicina_free

ного периода происходит повышение амплитуды секреции ЛГ и ФСГ в ночное время. По мере полового созревания увеличиваются амплитуда и частота таких пиков, а также повышается дневная секреция.

У девочек отмечают повышение уровня ФСГ на ранних стадиях полового созревания и повышение содержания ЛГ на более поздних стадиях. От начала до поздней стадии пубертата концентрация ЛГ возрастает более чем в 100 раз (рис. 3.19 и 3.20).

В начале пубертатного периода отмечают неправильный характер секреции ЛГ, но не ФСГ. В дальнейшем в начале пубертатного периода возрастает упорядоченность секреции, а затем в более позднем пубертатном периоде она снова принимает более хаотичный характер. Это позволяет предполагать, что система обратной связи становится более интегрированной в начале пубертатного периода, а затем ее стабильность снижается [225].

Экзогенный ГнРГ сравнительно неэффективен в отношении стимуляции секреции гонадотропинов или половых стероидных гормонов до начала пубертата, однако его эффективность повышается с началом пубертатного периода. По мере полового созревания усиливается работа гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси [226]. Несмотря на то обстоятельство, что тест с ГнРГ или агонистом ГнРГ обычно требует многократной оценки показателя после применения ГнРГ, при использовании новых чувствительных методов достаточно однократного определения через 60 или 24 мин

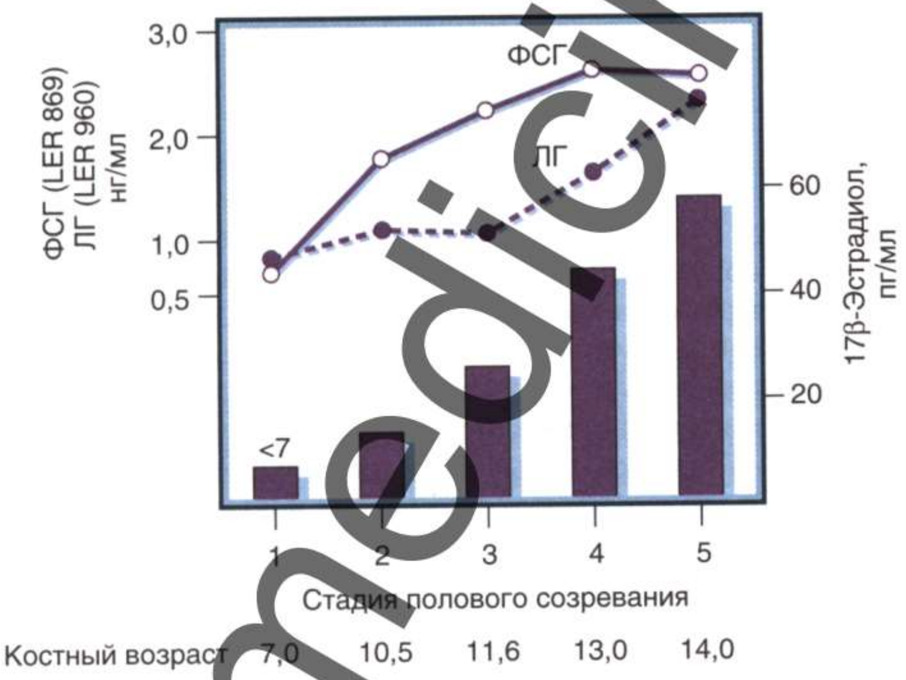


Рис. 3.19. Средняя концентрация эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) у девочек в препубертатном и пубертатном периодах в соответствии со стадией полового созревания (1 — препубертатная; 5 — подростки с менструальным циклом), а также средний костный возраст для каждой стадии. Однократное определение уровня гонадотропинов характеризуется ограниченной применимостью, поскольку высвобождение гонадотропинов носит пульсирующий характер, и на протяжении пубертатного периода отмечают увеличение амплитуды пульсовых волн секреции ЛГ во время сна. Вместе с тем для определения стадии полового созревания можно оценивать уровень половых стероидных гормонов. Для того чтобы перевести значения ФСГ (LER-869*) в МЕ/л, показатель следует умножить на 8,4. Для того чтобы перевести значения ЛГ (LER-960) в МЕ/л, показатель следует умножить на 3,8. Для того чтобы перевести значения эстрадиола в пмоль/л, следует показатель умножить на 3,671. [Из Grumbach M.M. Onset of puberty // Berenberg S.R. (ed). Puberty, Biologic and Social Components. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfert Kroese, 1975. P. 1–21. Напечатано с разрешения Kluwer Academic Publishers]

* LER — соответствующий стандартный реагент.

https://t.me/medicina_free

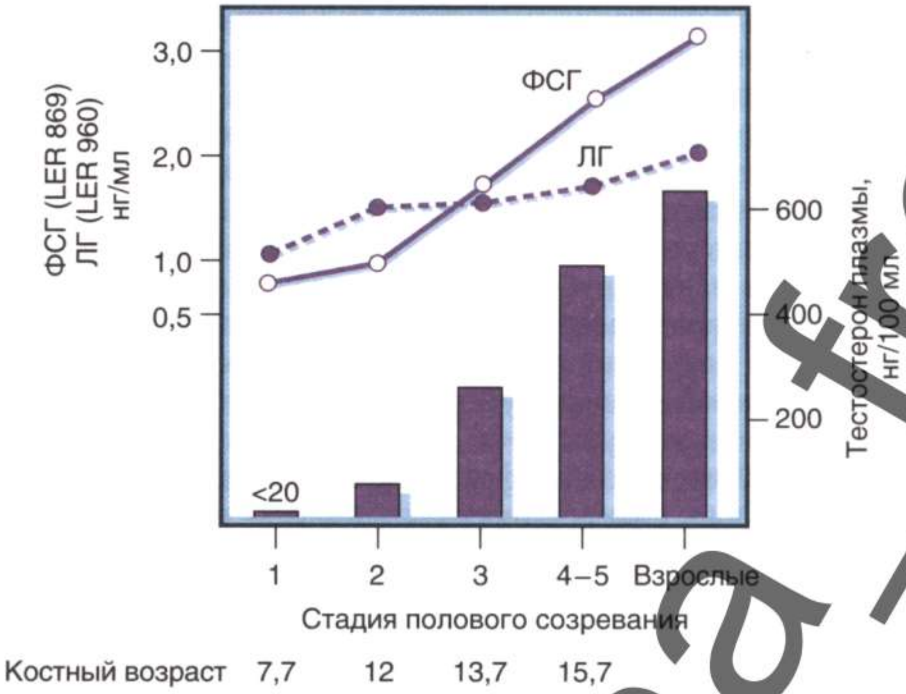


Рис. 3.20. Среднее содержание тестостерона в плазме крови (после экстракции растворителя и хроматографии), а также гонадотропинов у мальчиков в норме в зависимости от стадии полового созревания (1 — препубертатный период) и средний костный возраст для каждой стадии (см. рис. 3.19). Для перевода значений тестостерона в нмоль/л показатель следует умножить на 0,03467. ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон. [Из Grumbach M.M. Onset of puberty // Berenberg S.R. (ed.). Puberty, Biologic and Social Components. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfert Kroese, 1975. P. 1–21. Напечатано с разрешения Kluwer Academic Publishers]

[227–230]. Сообщают, что базальные значения сывороточных ЛГ и ФСГ, полученные при использовании современных сверхчувствительных методов, прогнозируют наступление полового созревания так же, как и метод определения ГнРГ. Уровень сывороточного ЛГ выше 4 МЕ/мл, измеренный с помощью иммунохемилюминометрического метода, соответствует возрасту начала пубертата. Более того, использование этих ультрачувствительных методов для оценки концентрации ЛГ и ФСГ в моче позволяет выявить 5-кратное повышение содержания ФСГ в анализе мочи у мальчиков и девочек, при этом отмечают 50-кратное повышение уровня ЛГ в моче у мальчиков и 100-кратное повышение этого показателя у девочек в пубертатном периоде [231].

Помимо четко описанных количественных изменений характера секреции ФСГ и ЛГ в гипофизе, сыворотке крови и моче, за период развития происходят также качественные изменения. Половое созревание, секреция ГнРГ и влияние половых стероидных гормонов на аденоциты гипофиза влияют на характер гликозилирования α- и β-субъединиц гонадотропинов. Вариации гликозилирования, которые влияют на размер и заряд гормона, — основная причина гетерогенности ФСГ и ЛГ, а также образования большого количества изоформ, щелочных или кислых [232]. Этот плеоморфизм оказывает значительное влияние на период полувыведения веществ и их биологическую активность, а также обеспечивает дополнительные механизмы регуляции биологической активности гонадотропинов. Некоторые исследователи сообщали о расхождениях между биоактивностью ЛГ в сыворотке крови и его иммуноактивностью в ходе полового созревания. Вместе с тем различия в изоформах ФСГ, секретируемых в пубертатном периоде, могут благоприятно отразиться на секреции ФСГ с более высокой биодоступностью, что, в свою очередь, может способствовать формированию репродуктивности [232].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Половые стероидные гормоны

Лишь недавно стало понятно, что многие эффекты линейного созревания скелета и накопления костной массы, которые считали связанными с действием тестостерона у мужчин, главным образом обусловлены его периферической ароматизацией с образованием эстрогена (табл. 3.7).

Таблица 3.7. Ранние клинические проявления действия эстрогена на рост и созревание скелета у мужчины

Синдром полной нечувствительности (устойчивости) к андрогенам [Zachmann M., Prader A., Sobel E.H. et al. Pubertal growth in patients with androgen insensitivity: indirect evidence for the importance of estrogen in pubertal growth of girls // J. Pediatr. 1986. Vol. 108. P. 694–697].
Краткосрочное применение эстрадиола повышает скорость роста локтевой кости у мальчиков в препубертатном периоде [Caruso-Nicoletti M., Cassorla F.G., Skerda M.C. et al. Short term, low dose estradiol accelerates ulnar growth in boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 896–898].
Ингибитор ароматазы замедляет быстрый рост и созревание скелета при тестотоксикозе, в то время как антиандрогенные препараты не оказывают действия на созревание скелета [Laue L., Jones J., Barnes K. et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and deslorelin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. P. 151–155].
Синдром избыточной активности ароматазы у мальчиков ассоциируется с повышением скорости роста и созревания скелета, увеличением концентрации эстрогена в плазме крови при значениях тестостерона, соответствующих препубертатному возрасту [Stratakis C.A., Vottero A., Brodie A. et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. P. 1349–1357].
Эстроген-секретирующие опухоли: опухоли надпочечников и яичек (особенно синдром Пейтца–Егерса) [Bulun S.E., Rosenthal I.M., Brodie A.M. et al. Use of tissue-specific promoters in the regulation of aromatase cytochrome P450 gene expression in human testicular and ovarian sex cord tumors, as well as in normal fetal and adult gonads // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. P. 1616–1621]

Примечание. Из Grumbach M.M. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 (Suppl. 6). P. 1439–1455.

ТЕСТОСТЕРОН

Клетки Лейдига в яичках синтезируют тестостерон и в меньшем количестве андростендион, α_5-андростендиол, ДГТ и эстрадиол, хотя небольшое количество тестостерона получается при экстрагландулярной конверсии андростендиона, который синтезируется яичками и надпочечниками. У женщин почти весь циркулирующий тестостерон образуется за счет экстрагландулярного превращения андростендиона яичников и надпочечников.

Показано, что ранее использовавшиеся методы определения низкого уровня половых стероидных гормонов недостаточно точны [233, 234]. Эта неточность может быть связана с наличием дополнительных веществ и сравнительной нечувствительностью антител, которые используют для данного метода анализа. В настоящее время в крупных национальных лабораториях начали применять ВЭЖХ/тандемную масс-спектрометрию, которая позволяет точно оценить содержание вещества даже при его чрезвычайно низком уровне в детской популяции [235]. Эти новые технологии могут позволить пересмотреть некоторые результаты (описанные здесь), которые были получены при использовании других методов. Определение тестостерона и эстрадиола с помощью ВЭЖХ/тандемной масс-спектрометрии в лабораториях с использованием стандартов для педиатрии — предпочтительный метод для оценки уровня стероидных половых гормонов с целью выявления нарушений, связанных с пубертатным развитием.

У девочек и мальчиков в препубертатном периоде концентрация тестостерона в плазме крови составляет менее 0,3 нмоль/л, за исключением первых 3–5 мес грудного возраста у мальчиков, когда содержание тестостерона соответствует пубертатному уровню. К 5 годам у мальчиков появляются ночные повышения уровня тестостерона

https://t.me/medicina_free

сыворотки крови, это происходит еще до выявления физических признаков полового созревания, и уровни тестостерона возрастают в раннем периоде полового созревания после того, как повысились секреция ЛГ во время сна и чувствительность гипофиза к ГнРГ. Задержка на 60 мин между пиковой концентрацией ЛГ и повышением секреции тестостерона, как предполагают, связана с синтезом и секрецией стероидного гормона. В дневное время увеличение уровня тестостерона происходит после того, как объем яичек составил больше 4 мл, при этом отмечают постоянное увеличение этого параметра на протяжении пубертатного периода. Наиболее выраженное повышение концентрации тестостерона происходит в период между 2-й и 3-й стадиями полового созревания у мужчин (см. рис. 3.20 и табл. 3.5). Отношение содержания тестостерона и эпитестостерона в моче, которое используют для оценки допинга атлетов, может повышаться в норме в пубертатном периоде.

Для определения концентрации свободного тестостерона можно использовать диализ или расчет с применением значений тестостерона и доступных участков связывания белка. Недостаточная точность анализа уровня тестостерона может представлять проблемы [235]. Тем не менее в тех случаях, когда общая концентрация тестостерона, исходя из которой рассчитывают содержание свободного тестостерона, основана на данных высокоспецифичного метода, определение свободного или биодоступного тестостерона помогает выявить СПКЯ или неклассическую врожденную гиперплазию надпочечников (ВГН) у девочек.

Данные рекомбинантного биологического анализа чувствительных клеток у млекопитающих на предмет биоактивности андрогенов четко коррелируют с сывороточной концентрацией иммунореактивного тестостерона, и результаты повышаются по мере полового созревания, одновременно с формированием лобкового оволосения и развитием полового члена у пациентов с КЗПС [236]. В отличие от этого специфического биологического анализа при использовании новейшей высокочувствительной системы биоанализа на основе транскрипционного AR были показаны более высокие уровни циркулирующих биологически активных андрогенов у женщин в менопаузе, что может изменить оценку данного показателя у детей в будущем [237].

В слюне содержание половых гормонов значительно ниже, чем в сыворотке крови, однако при травмах (даже при чистке зубов), которые ведут к появлению крови в образце слюны, результаты могут измениться, а точность анализа базового показателя имеет критическое значение (см. предыдущее обсуждение) [235]. Содержание стероидов в слюне не настолько четко отражает количество свободных стероидных гормонов в сыворотке крови, как это сообщали ранее. По данным некоторых отчетов, содержание тестостерона в слюне четко коррелирует с сывороточным уровнем тестостерона в норме и у пациентов с хроническими заболеваниями (например, муковисцидозом). Считают, что содержание прогестерона в слюне возрастает по мере полового созревания. После наступления пубертата уровень ДГЭА в слюне выше, чем до этого момента. При достаточной точности определения стероидных гормонов в слюне у исследователей будет больше возможностей оценить взаимосвязь между степенью полового созревания и поведением без использования инвазивных методов, однако для достижения такой точности может потребоваться использование ВЭЖХ/масс-спектрометрии при анализе слюны.

ЭСТРОГЕНЫ

У женщин эстрадиол главным образом (на 90%) секретируют яичники. Небольшая часть циркулирующего эстрадиола образуется при экстрагландулярной конверсии тестостерона и андростендиона. У мужчин приблизительно 75% эстрадиола образуется при экстрагландулярной ароматизации тестостерона и (косвенно) андростендиона, 25% секретируется в яичках.

https://t.me/medicina_free

В организме плода, в том числе на момент родов, отмечают высокий уровень эстрогенов в связи с конверсией С19-стероидов, которые превращаются надпочечниками организмов плода и матери в эстрогены под действием плаценты, однако этот показатель значительно снижается на протяжении первых нескольких дней жизни. Уровень эстрадиола в плазме настолько низкий в препубертатном периоде, что его определение с помощью стандартного иммунологического анализа затруднительно. Однако при использовании чувствительного радиоиммунного анализа отмечают повышение показателя в пубертатном периоде, а также его суточные изменения (табл. 3.8; см. рис. 3.19). Рано повышается количество эстрона, которое достигает плато к середине пубертатного периода. По данным высокочувствительного биологического анализа, показано, что концентрация эстрадиола у девочек выше, чем у мальчиков до наступления полового созревания, при этом происходит повышение его уровня на протяжении пубертатного периода до достижения пубертатного скачка роста и снижение в дальнейшем. Есть достоверная корреляция между ПСР и повышением концентрации эстрадиола. Это повышение происходит в более ранний срок у девочек по сравнению с мальчиками, однако уровни биоактивного эстрадиола на момент достижения ПСР эквивалентны [134, 238]. Более высокое содержание эстрогенов может быть важным фактором, определяющим более выраженное созревание скелета у девочек по сравнению с мальчиками, и играть роль в сроках начала полового созревания. Показана чрезвычайно высокая чувствительность биологического анализа клеток человека, в котором определяют общую биоактивность эстрогенов (а не только эстрадиола) у детей, точка порога определения составляет менее 1 пг/мл [239].

Таблица 3.8. Содержание половых стероидных гормонов в плазме крови у детей

Стероидный гормон и методы анализа	Возраст	Нормальные значения		Приблизительный объем (минимальное значение для детей)
		Мужчины, нг/дл	Женщины, нг/дл	
Тестостерон, ВЭЖХ/масс-спектрометрия	Доношенный новорожденный	75–400	20–64	0,18 мл сыворотки крови (Quest)
				0,5 мл сыворотки крови (Esoterix)
				0,15 мл сыворотки крови (ARUP)
	1–7 мес	Содержание быстро снижается на 1-й неделе до 20–50, затем повышается до 60–400 в возрасте от 20 до 60 дней; затем снижаются до препубертатного уровня к 7-му месяцу	Содержание снижается на протяжении 1-го месяца до <10 и сохраняется на этом уровне до наступления полового созревания	
	7–12 мес	<16	<11	
	Стадия 1 по Таннеру	<16	<16	
	Стадия 2 по Таннеру	<167	<40	
	Стадия 3 по Таннеру	7–762*	<60	
	Стадия 4 по Таннеру	25–912	<62	
	Стадия 5 по Таннеру	110–975	<68*	

https://t.me/medicina_free

Стероидный гормон и методы анализа	Возраст	Нормальные значения		Приблизительный объем (минимальное значение для детей)
		Мужчины, нг/дл	Женщины, нг/дл	
Андростендион, с помощью радиоиммунного анализа после экстракции	Доношенный новорожденный	20–290; уровни снижаются до 10–80 после 1 нед	20–290; уровни снижаются до 10–80 после 1 нед	0,25 мл сыворотки крови (Esoterix) 0,5 мл сыворотки крови (Quest)
	1–11 мес	6–68	6–68	
	Препубертатный период	8–50	8–50	
	Стадия 1 по Таннеру	8–50	8–50	
	Стадия 2 по Таннеру	31–65	42–100	
	Стадия 3 по Таннеру	50–100	80–190	
	Стадия 4 по Таннеру	48–140	77–225	
	Стадия 5 по Таннеру	65–210	80–240	
ДГТ, хроматография путем экстракции, радиоиммунный анализ	1–6 мес	12–85	<5	0,5 мл сыворотки крови (Esoterix) 1,1 мл сыворотки крови (Quest)
	Препубертатный период	<5	<5	
	Стадии 2–3 по Таннеру	3–33	5–19	
	Стадии 4–5 по Таннеру	22–75	3–30	
Эстрадиол, с помощью ВЭЖХ/масс-спектрометрии	Новорожденный	Уровни существенно повышаются и снижаются в течение 1-й недели до <1,5	Уровни существенно повышаются и снижаются в течение 1-й недели до <1,5	1,2 мл сыворотки крови (Esoterix)
	1–11 мес	Уровни повышаются до 1–3,2 с 1-го по 2-й месяц, а затем снижаются до <1,5 к 6-му месяцу	Уровни повышаются до 0,5–5 с 1-го по 2-й месяц, а затем снижаются до <1,5 на протяжении 1-го года	
	Препубертатный период	<1,5	<1,5	
	Стадия 1 по Таннеру	0,5–1,1	0,5–2	
	Стадия 2 по Таннеру	0,5–1,6	1–2,4	
	Стадия 3 по Таннеру	0,5–2,5	0,7–6	
	Стадия 4 по Таннеру	1–3,6	2,1–8,5	
	Стадия 5 по Таннеру	1–3,6	3,4–17	
Эстрадиол, хроматография, радиоиммунный анализ	Стадия 1 по Таннеру	0,3–1,5	0,5–1	0,6 мл сыворотки крови (Quest)
	Стадия 2 по Таннеру	0,3–1	0,5–11,5	
	Стадия 3 по Таннеру	0,5–1,5	0,5–18	
	Стадия 4 по Таннеру	0,3–4	2,5–34,5	
	Стадия 5 по Таннеру	1,5–4,5	2,5–41	

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Стероидный гормон и методы анализа	Возраст	Нормальные значения		Приблизительный объем (минимальное значение для детей)
		Мужчины, нг/дл	Женщины, нг/дл	
Эстрадиол, хемилюминесцентный иммуноанализ	0–8	0,7–0,8	0,7–1,4	0,2 мл сыворотки крови (ARUP)
	9–10	0,7–1,1	0,7–3,2	
	11–12	0,7–2,2	0,7–3,8	
	13–14	0,7–2,4	1–9,1	
	15–16	1,1–3,3	1,7–18,1	
	17–40	1,8–6,7	2,3–17,0	
Эстрон, путем ВЭЖХ/масс-спектрометрии		Уровни существенно повышаются на момент рождения, затем снижаются на протяжении 1-й недели до <1,5	Уровни существенно повышаются на момент рождения, затем снижаются на протяжении 1-й недели до <1,5	1,2 мл сыворотки крови (Esoterix)
	Препубертатный период	<1,5	<1,5	
	Стадия 1 по Таннеру	0,5–1,7	0,4–2,9	
	Стадия 2 по Таннеру	1,0–2,5	1–3,3	
	Стадия 3 по Таннеру	1,5–2,5	1,5–4,3	
	Стадия 4 по Таннеру	1,5–4,5	1,6–7,7	
	Стадия 5 по Таннеру	2–4,5	2,9–10,5	

* Поскольку в данной таблице комбинируются значения, полученные в различных лабораториях, диапазоны значений в сумме выше, чем стандартные значения лаборатории. Проконсультируйтесь с лабораторией для интерпретации результатов с целью принятия клинического решения.

Примечание. Из Albrecht L., Styne D. Laboratory testing of gonadal steroids in children // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2007. Vol. 5 (Suppl. 1). P. 599–607.

Суточный пик экскреции эстрадиола в раннем пубертатном периоде у девочек отмечают приблизительно через 6–9 ч после достижения пикового уровня сывороточного ЛГ в ночное время, вероятно, потому что на синтез эстрадиола нужно определенное время. На всех стадиях пубертата у мальчиков выше концентрация эстрона по сравнению с эстрадиолом, и уровни обоих эстрогенов ниже, чем таковые у девочек на сопоставимых стадиях.

Протеины, синтезируемые в гонадах

ИНГИБИН, АКТИВИН И ФОЛЛИСТАТИН

Ингибин — гетеродимерный гликопротеиновый продукт клеток Сертоли в яичках и зернистых клетках яичников (а также плаценты и других тканей), имеет отрицательную обратную связь с секрецией ФСГ гипофизом. Ингибин состоит из одной α-субъединицы и одной из двух β-субъединиц — βA или βB, соответственно выделяют ингибин А и ингибин В — димеры с практически идентичными функциями. Ингибин — член суперсемейства трансформирующего фактора роста β, куда относятся АМГ и димеры двух субъединиц ингибина, активин А и активин В, которые стимулируют высвобождение ФСГ из клеток гипофиза [240]. ФСГ индуцирует синтез и секрецию ингибина в половых железах. Ингибин играет определенную роль в регулировании секреции ФСГ в пубертатном периоде у мужчин и женщин.

https://t.me/medicina_free

Как и ингибин, фоллистатин ингибирует, а активин стимулирует экспрессию β-субъединицы ФСГ и таким образом влияет на биосинтез и секрецию ФСГ. Ингибин также может служить ингибитором в высвобождении ЛГ в фолликулярную фазу [241]. Эти гормоны синтезируются в ряде тканей, помимо гонад, и оказывают ряд внерепродуктивных эффектов.

Два связывающих белка для ингибина и активина присутствуют в системе циркуляции, гонадах и других тканях: α_2-макроглобулин — высокоемкий, низкоаффинный связывающий белок; фоллистатин — гликозилированный белок, состоящий из одной пептидной цепи, который функционирует как высокоаффинный связывающий белок и регулятор биоактивности активина (например, в гипофизе, где синтезируются активин и фоллистатин).

В период беременности плацента секретирует ингибин А, а мембраны плода — ингибины А и В, но на протяжении, по меньшей мере, 20 первых недель беременности в сыворотке крови матери выявляют только ингибин А. В сыворотке пупочной крови, полученной от рожденных в срок девочек, не обнаружено димеров ингибина, в то время как сыворотка пупочной крови от новорожденных мальчиков содержала ингибин В — единственная форма ингибина, выявленная у взрослых мужчин [242]. В яичках плода на 16-й неделе беременности в клетках Лейдига и Сертоли выявляли субъединицы α и βВ (но не βА); к 24-й неделе беременности иммуноэкспрессия обеих субъединиц выше в клетках Сертоли. В постнатальном периоде к 4 мес экспрессия обеих субъединиц снижается. Субъединицы ингибина не выявлены в яичниках плода, кроме того, в гонадах плода или новорожденного не обнаружено иммунореактивного фоллистатина [243].

В крупных перекрестных исследованиях с использованием высокоспецифичных методов иммуноанализа содержания ингибинов В и А, результаты которых коррелировали с данными по биологической активности ингибина и позволяли отличить ингибин В от ингибина А, средняя концентрация ингибина В в сыворотке крови у мужчин повышалась на протяжении времени между препубертатным периодом (в этот период она выше, чем у мужчин, которым была выполнена кастрация, а уровень этого вещества не определяется) [244] и 1-й стадией полового созревания. При учете четкой корреляции с хронологическим возрастом сохранялась корреляция с показателями ЛГ и тестостерона. Начиная со стадии полового созревания, содержание ингибина В оставалось приблизительно на одном уровне, несмотря на повышение средней концентрации сывороточного ФСГ между 2-й и 3-й стадиями, после чего значения ФСГ оставались в целом неизменными. Повышение уровня ингибина В в раннем пубертате сопровождалось снижением количества АМГ, что судя по всему отражает созревание клеток Сертоли [245]. На 3-й стадии развития половых органов показана отрицательная частичная корреляция между содержанием ингибина В и ФСГ, которая сохранялась на всем протяжении пубертатного периода, и на момент достижения 4-й стадии развития выявлена четкая отрицательная корреляция ингибина с сывороточным ФСГ. На протяжении развития организма содержание димерного ингибина В возрастало почти в 2 раза, что отражает наличие двух периодов пролиферации клеток Сертоли: в грудном возрасте и раннем пубертатном периоде. В то же время в середине пубертатного периода показана обратная взаимосвязь между содержанием ингибина и ФСГ, которая сохранялась и в дальнейшем, что указывало на ингибирование отрицательной обратной связи. На ранних этапах полового созревания значения ингибина В тесно связаны с показателями ЛГ и тестостерона, однако на 3-й стадии, когда уровни ингибина В достигают пикового значения, эта взаимосвязь утрачивается, и значения ингибина В на этом этапе теснее связаны с уровнями ФСГ [246].

Сывороточные уровни ингибинов А и В возрастают в начале пубертатного периода у девочек, хотя в некоторых случаях отмечают их повышение в препубертатном периоде, непосредственно связанное с содержанием ФСГ, что указывает на спорадическое развитие фолликулов в грудном и детском возрасте, связанное со стимуляцией ФСГ. Ингибин В преобладает в фолликулярной фазе, в то время как ингибин А — в люте-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ральной. Содержание ингибинов А и В достигает пика в середине пубертатного периода, после чего концентрация ингибина В снижается. На ранних стадиях пубертата содержание ингибина В связано со значениями эстрадиола и ФСГ, однако по мере прогрессирования полового созревания сила этой взаимосвязи снижается [247]. Несмотря на отсутствие значимых изменений содержания активина в пубертатном периоде у женщин, количество фоллистатина, которое достигает пика в середине пубертатного периода, в дальнейшем снижается и оказывается ниже препубертатных значений.

Содержание ФСГ-регулирующих белков в сыворотке крови соответствует циркадным ритмам, при этом отмечают более высокие значения ЛГ и ФСГ с утра, как раз после того, как количество ингибина В достигло минимума. У девочек в пубертатном периоде наиболее высокие концентрации фоллистатина выявляют рано утром, а содержание активина А снижается одновременно с повышением концентрации ФСГ в ночное время [248]. У мальчиков в перипубертатном и начале пубертатного периода показано снижение содержания ингибина В в ночное время, в то время как уровни ЛГ и в дальнейшем тестостерона повышаются, что указывает на наличие отрицательного обратного влияния тестостерона на секрецию ингибина В [249]. Рекомбинантная терапия ФСГ, в результате которой повышается секреция тестостерона и подавляется ингибин В, подтверждает отрицательное влияние тестостерона на секрецию ингибина В [250]. Применение агониста ГнРГ приводило к повышению уровня ФСГ через 30 мин, а также к повышению количества ингибина В у девочек в возрасте старше 5 лет через 8 ч и у мальчиков через 20 ч [251]. У мальчиков отмечены более высокие исходные концентрации ингибина В по сравнению с девочками, исходные концентрации ингибина А были выше у девочек, а уровень активина не менялся при применении ГнРГ. Применение тестостерона у мальчиков на 2-й стадии по Таннеру приводило к снижению уровней ФСГ и ЛГ, повышению содержания активина и снижению ингибина В, однако не сопровождалось изменениями количества фоллистатина. Применение эстрадиола у девочек на стадии 1 или 2 по Таннеру приводило к снижению уровней ЛГ и ФСГ и повышению содержания активина А, при этом не отмечено изменений концентрации ингибина В или фоллистатина. В то же время применение эстрадиола у девочек с СТ приводило к снижению сывороточного количества ФСГ, однако уровни активина и ингибина оставались неопределяемыми [252].

Низкая концентрация ингибина В у мужчин и подростков в пубертатном периоде — маркер нарушения функционирования семявыносящих канальцев [253]. У мальчиков с нарушением функций яичек в раннем пубертатном периоде отмечают более высокую концентрацию ФСГ и низкий уровень ингибина. Содержание ингибина В в наибольшей степени зависит от функций яичек, и это вещество отсутствует у мужчин после орхидэктомии. В препубертатном периоде содержание ингибина В зависит от функционирования клеток Сертоли, однако в ходе развития в дальнейшем концентрация ингибина В начинает зависеть от сперматогенеза. В препубертатном периоде у мальчиков с Сертоли-клеточным синдромом (аплазия герминативных клеток) уровни ингибина В в норме, в то время как в постпубертатном периоде у мальчиков и мужчин с Сертоли-клеточным синдромом, а также с остановкой сперматогенеза на ранней стадии уровни ингибина В неопределяемые или низкие. В то же время у пациентов с остановкой сперматогенеза на поздней стадии или обструктивной азооспермией отмечают нормальное или почти нормальное содержание сывороточного ингибина В [244]. В препубертатном периоде субъединицы α и βB ингибина экспрессируются в клетках Сертоли, однако в пубертатном периоде и у взрослых мужчин полностью дифференцированные клетки Сертоли экспрессируют только α-субъединицу; β-субъединица экспрессируется герминативными клетками. У взрослых ингибин В бывает продуктом деятельности и герминативных клеток, и клеток Сертоли. В препубертатном периоде у мальчиков базальная концентрация ингибина В в плазме четко коррелирует с ответом тестостерона на введение ХГЧ, и таким образом можно провести оценку состояния и функций яичек [254].

https://t.me/medicina_free

АМГ (именуемый также субстанцией, или раствором, ингибирующей мюллеровы протоки) — гомодимерный гликопротеин массой 14 кДа, который структурно связан с субъединицей ингибина и трансформирующим фактором роста β. АМГ синтезируют клетки Сертоли в яичках плода после 7 нед беременности, а также в препубертатном периоде, он вызывает регрессию мюллеровых протоков у мальчиков на ранних стадиях развития плода и на более поздних этапах беременности гранулезными клетками яичников плода женского пола. Концентрация АМГ повышается от момента рождения до сравнительно высоких уровней на протяжении 1-го года жизни у мальчиков, снижается к 10 годам и еще больше снижается в пубертатном периоде. Эту концентрацию можно определить с помощью иммунного анализа [255]. У новорожденных девочек отмечают низкие или неопределяемые сывороточные уровни АМГ, содержание его лишь незначительно повышается в дальнейшем, сывороточная концентрация АМГ фактически неопределяема у большинства девочек перед началом пубертатного периода. У девочек с низкой и высокой массой тела при рождении увеличено количество АМГ и эстрадиола в сыворотке крови после введения аналогов ГнРГ, что может указывать на изменения развития фолликулов [256]. Повышение уровня ФСГ после стимуляции и низкая концентрация адипонектина отмечены только у грудных детей с высокой массой тела при рождении, что указывает на то обстоятельство, что механизм нарушения функций яичников у таких детей отличается от такового у детей с низкой массой тела при рождении.

Показана обратная взаимосвязь сывороточного содержания АМГ и ингибина В с концентрацией андрогенов у мальчиков в пубертатном периоде [245], а значение у мальчиков с центральным ППС скорее соответствует пубертатной стадии, нежели хронологическому возрасту [255]. В период новорожденности, в пубертатный период и в дальнейшем при развитии резистентности к андрогенам отмечают повышение концентрации сывороточного АМГ. Лечение рекомбинантным ФСГ и ХГЧ при гипогонадотропном гипогонадизме приводит к повышению уровня тестостерона и снижает повышенное содержание сывороточного АМГ (в связи с наличием незрелых клеток Сертоли), а также ингибина В, что подчеркивает наличие описанной взаимосвязи [250]. Уровень АМГ несколько выше у мальчиков с задержкой полового развития по сравнению с пациентами того же возраста с нормальной стадией полового созревания и ниже при наличии дисгенеза яичек, ассоциированного с нарушением вирилизации по сравнению с нормой. У мальчиков с изолированным крипторхизмом отмечают нормальные значения АМГ, в то же время АМГ и ингибин В отсутствуют при анорхии, что позволяет провести дифференциальную диагностику в 1-й месяц после рождения [257]. При дисплазии яичек выявляют только низкое содержание АМГ в сыворотке крови. Ответ тестостерона на ХГЧ указывает на наличие тестикулярной ткани [258].

Уровень АМГ повышается у девочек с СПКЯ и олигоменореей при отсутствии классического СПКЯ. Эти данные свидетельствуют о том, что у подростков с олигоменореей возможно увеличение количества антральных фолликулов, сопоставимое с таковым у девочек с СПКЯ [259]. АМГ может оказаться полезным маркером опухоли половых желез, поскольку его значения повышаются у мужчин с примитивными Сертолиподобными опухолями, а также у девочек и женщин с опухолями зернистых клеток.

Андрогены надпочечников

У мальчиков и девочек, начиная с 8 лет (костный возраст 6–8 лет), начинается постепенное повышение уровня Δ5-стероидов, ДГЭА и ДГЭАС, которое сохраняется вплоть до молодого взрослого возраста (табл. 3.9). Повышение секреции андрогенов и их предшественников надпочечниками известно как *адренархе*, и появление лобко-

https://t.me/medicina_free

вого оволосения, вызванное адренархе, известно как *пубархе*. В отношении содержания ДГЭА в плазме крови показан суточный ритм, сопоставимый с таковым для кортизола, вместе с тем содержание ДГЭА в плазме крови варьирует в меньшей степени и представляет собой надежный биохимический маркер наступления адренархе.

Таблица 3.9. Средние сывороточные концентрации [нмоль/л (нг/мл)] дегидроэпиандростерона сульфата в детском возрасте

	6–8 лет	8–10 лет	10–12 лет	12–14 лет	14–16 лет	16–20 лет
По хронологическому возрасту						
Мальчики	0,5 (188)	1,6 (586)	3,4 (1260)	3,6 (1330)	7,2 (2640)	7,2 (2640)
Девочки	0,8 (306)	3,2 (1170)	3,1 (1130)	4,6 (1690)	6,9 (2540)	6,3 (2320)
По костному возрасту						
Мальчики	0,98 (360)	1,6 (574)	3,4 (1250)	5,8 (2150)	10,9 (4030)	
Девочки	0,73 (276)	3,1 (1130)	4,33 (1560)	7,1 (2610)	3,9 (1450)	

Примечание. Приведено с изменениями из Reiter E.O., Fuldauer V.G., Root A.W. Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities // J. Pediatr. 1977. Vol. 90. P. 766–770.

ДГЭА — преобладающий предшественник более мощных андрогенов у женщин, и конвертация ДГЭАС невозможна. ДГЭАС образуется из ДГЭА под действием фермента сульфотрансферазы SULT2A1, главным образом в надпочечниках и печени. SULT2A1 требует донора сульфатов фосфоаденозинфосфосульфата (PAPS), и в организме человека PAPS синтезируется двумя изоформами PAPS-синтазы: PAPSS1 и PAPSS2 [260].

Глобулин, связывающий тестостерон

97–99% циркулирующего тестостерона и эстрадиола обратимо связывается с TeBG, также называемым глобулином, связывающим половые гормоны. В препубертатном периоде уровни TeBG приблизительно одинаковы у мальчиков и девочек, однако по мере взросления в препубертатном периоде отмечают снижение TeBG и сопутствующее повышение содержания стероидных половых гормонов в плазме крови [261]. В пубертатном периоде происходит небольшое уменьшение содержания TeBG у девочек, под действием тестостерона это снижение еще больше выражено у мальчиков, однако снижение, которое наблюдают у мальчиков в норме, устраняется при применении тамоксифена, в том числе в условиях полового созревания. Повышение количества андрогена надпочечников в период адренархе может объяснять раннее снижение уровня TeBG, которое обеспечивает большее количество свободного циркулирующего гормона при определенной концентрации тестостерона. Хотя его концентрация в плазме крови у мужчин в 20 раз выше, чем у женщин, содержание свободного тестостерона выше в 40 раз. У мальчиков с гипогонадотропным гипогонадизмом и пациентов с синдромом резистентности к андрогенам отмечают такое же характерное снижение уровня TeBG в пубертатном периоде, однако значения остаются на промежуточном уровне — между таковыми для здоровых взрослых мужчин и женщин.

Пролактин

Уровень ПРЛ возрастает у девочек в пубертатном периоде. Средние препубертатные концентрации ПРЛ в плазме крови (± стандартная ошибка) составляют 4,0±0,5 мкг/л у мальчиков и 4,5±0,6 мкг/л у девочек. В позднем пубертатном периоде у девочек, а также у взрослых женщин отмечают более высокие концентрации ПРЛ (7,5±0,7 и

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

8,3±0,7 мкг/л соответственно), в то время как средняя концентрация у взрослых мужчин составляет 5,2±0,4 мкг/л [262]. Это половое различие, вероятно, представляет собой последствия высокого содержания эстрадиола в пубертатный период у девочек и женщин.

Инсулиноподобный белок 3

В пубертатном периоде сывороточная концентрация INSL3, который синтезируется клетками Лейдига, в норме повышается у мальчиков при стимуляции ЛГ, а также у тех детей, у которых лечение летрозолом стимулирует повышение секреции [263, 264]. Этот показатель не возрастает при синдроме Кляйнфелтера, при котором после изначального повышения в середине пубертатного периода показатели снижаются [264]. INSL3 по своей чувствительности не уступает тестостерону для определения функций клеток Лейдига [265].

Простатоспецифический антиген

Простатоспецифический антиген можно определить в пуповинной крови как у мальчиков, так и у девочек, а также в сыворотке крови грудных детей, однако в детском возрасте его концентрации снижаются до неопределяемого уровня. В начале пубертатного периода у мальчиков концентрация простатоспецифического антигена повышается до определяемого уровня и коррелирует со степенью полового созревания, размером яичек, концентраций тестостерона и ЛГ сыворотки крови, а также предположительно с размером предстательной железы [266, 267]. У мальчиков с идиопатическим полным ППС значения простатоспецифического антигена возрастают до пубертатного уровня и снижаются при лечении агонистом ГнРГ.

Гормональный контроль пубертатного скачка роста

Постнатальный рост происходит по определенной схеме: чрезвычайно высокий темп роста сразу после рождения с последующим снижением скорости, которое длится на протяжении приблизительно 3 лет. Далее скорость роста постепенно снижается до наступления пубертатного периода. В ходе пубертатного скачка — второго по скорости периода постнатального роста — рост сопровождается изменениями костей позвоночника и длинных костей по взрослому типу до достижения роста взрослого человека [125]. На состояние зон роста кости влияют многие факторы [268]. В норме подростковый скачок роста у мальчиков и девочек определяется действием эстрадиола и уровнем ГР, а также рядом других факторов.

Существует комплексный механизм гормонального контроля над ростом в пубертатный период (см. рис. 3.15 и 3.16). ГР участвует в увеличении роста путем стимуляции синтеза ИФР-1. Половые стероидные гормоны оказывают два действия на пубертатный рост: (1) индуцируют увеличение секреции ГР, в дальнейшем происходит увеличение синтеза ИФР-1, которое косвенно стимулирует рост в пубертатный период, а также (2) оказывают прямое действие на хрящевую костную ткань путем стимуляции локального образования ИФР-1 и других локальных факторов [134, 269].

ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ [133, 134]

Половые стероидные гормоны стимулируют рост и созревание костей скелета, действуя на хондроциты, остеобласты и другие составные компоненты кости [133, 134]. Это действие в конечном счете ведет к закрытию зон роста эпифиза кости и

https://t.me/medicina_free

прекращению продольного роста кости, как у мальчиков, так и у девочек, и главным образом связано с действием эстрогена, который непосредственно секретируется (у девочек) или возникает из тестостерона и андростендиона в периферических тканях при участии ароматазы (см. табл. 3.8). Выявление нечувствительности к эстрогенам в результате нуль-мутаций гена, кодирующего рецепторы эстрогенов, и перестроек в гене *CYP19A1*, которые ведут к выраженному дефициту ароматаз цитохрома P450, подчеркнуло ведущую роль эстрадиола (но не тестостерона) в пубертатном скачке роста, созревании эпифизов и формировании нормальных пропорций скелета и его минерализации как у мальчиков, так и у девочек. При наличии мутации в гене рецептора эстрогена α (*ESR1*) или гене *CYP19A1*, кодирующем ароматазу, рост продолжается, однако отсутствует пубертатный скачок роста, присутствуют открытые зоны эпифиза и остеопения [270–272]. Применение эстрогенов у мужчин с дефицитом ароматазы ведет к закрытию зон роста в эпифизах, прекращению роста и выраженному увеличению костной массы [273–275]. У пациентов с избытком ароматазы, у которых образуется много эстрогенов, отмечают выраженное созревание скелета, быстрый рост и быстрое достижение взрослого роста, при этом рост остается сравнительно низким [276].

Хотя на протяжении долгого времени эстрадиол, секретируемый яичниками, определяли как главный половой стероидный гормон, который отвечает за пубертатный скачок роста, созревание костей скелета и накопление минеральных веществ в костях у женщин, до выявления редких генетических дефектов синтеза эстрогенов или их действия, здравый смысл подсказывал, что у мужчин за эти изменения в процессе взросления организма отвечает тестостерон. В настоящее время известно, что именно эстрогены (а не андрогены) у мужчин и женщин служат критически важными половыми гормонами, которые участвуют в пубертатном скачке роста, созревании костей скелета, накоплении пиковой массы костей и поддержании массы костей в организме взрослого. Эстрогены стимулируют хондрогенез в пластинке роста эпифиза, что приводит к увеличению линейного роста в пубертатном периоде [240]. В этот период эстрогены стимулируют созревание скелета и постепенное прогрессирующее закрытие пластинки роста эпифиза [133]. Использование суперчувствительного анализа на эстрадиол в плазме крови в препубертатном и пубертатном периодах у мальчиков позволило выявить высокую положительную корреляцию между концентрациями эстрадиола с ПСР (но не концентрации ГР в сыворотке крови), которая достигала максимума приблизительно через 3 года после начала пубертатного периода [238], что подчеркивало роль эстрогенов в пубертатном скачке роста и созревание скелета у мальчиков и девочек.

В хондроцитах пластинки роста содержатся рецепторы эстрогенов: как эстрогена α, так и эстрогена β [268]. Гистологические исследования костно-хрящевой ткани у грызунов, которые получали глюкокортикоиды или эстрогены, а также результаты клинического обследования детей с досрочным пубертатом подтверждают теорию о том, что физиологическое старение пластинки роста вызывается воздействием эстрогенов при ППС, что приводит к снижению роста при лечении агонистами ГнРГ [277].

Высокая скорость костного метаболизма в раннем пубертатном периоде с последующим снижением отложений надкостницы и эндостальной резорбции в пределах кортикальной кости, а также замедленное ремоделирование кортикального и губчатого слоев кости, связанное с апоптозом хондроцитов пластинки роста и остеокластов в кортикальном и губчатом слоях кости, отчасти связано с действием эстрогенов. Это ведет к снижению содержания маркеров костного метаболизма по достижении менархе, что отражает закрытие эпифизальных пластинок роста [278].

У девочек с СТ, которые не получают эстрогены, сохраняется повышенное количество маркеров костного метаболизма. В препубертатном периоде у этих пациенток отмечают тенденцию к снижению массы костной ткани, однако при начале терапии эстрогенами оно прекращается. Наилучшей стратегией служит как можно более раннее применение эстрогенов у этих пациенток [279]. В ходе пубертатного перио-

https://t.me/medicina_free

да и на третьем десятилетии жизни эстрогены оказывают анаболическое действие на остеобласты и вызывают апоптоз остеокластов, повышая тем самым накопление минеральных веществ в костной ткани, как в осевом скелете, так и в конечностях. Согласно эволюционной теории, положительное воздействие эстрогенов на плотность костной ткани в сочетании с механической нагрузкой позволяет женщинам выдерживать увеличение массы тела, связанное с беременностью и лактацией. Этот процесс не нужен по истечении репродуктивного периода, поэтому остеопороз чаще развивается в менопаузе [280].

Тестостерон также может оказывать прямое действие на костную ткань в организме мужчины, поскольку AR выявляют в пластинках роста большеберцовой кости, остеобластах и хондроцитах, остеоцитах, мононуклеарных клетках и эндотелиальных клетках кровеносных сосудов в костном мозге [281]. Андрогены, которые не могут быть подвергнуты ароматизации с образованием эстрогенов, вызывают увеличение скорости роста, что предположительно связано с взаимодействием с этими рецепторами. Более выраженное увеличение отложения надкостницы, в результате утолщение кортикального слоя кости и повышение прочности кости, а также увеличение размеров костей у мальчиков, вероятно, связаны с прямым действием тестостерона. Андрогены могут препятствовать развитию остеопороза у мужчин путем поддержания костной массы губчатого слоя и расширения кортикального слоя кости.

У пациентов с полной формой устойчивости к андрогенам в ходе пубертатного скачка рост достигает нормального для мужчин уровня, что указывает на критически важную роль именно эстрогенов, а не андрогенов, во время скачка роста в подростковом возрасте. Умеренное повышение Z-показателя МПКТ отмечают в позвоночнике, но не в бедренной кости, на основе стандартных значений для женщин по возрасту, однако снижение более выражено при использовании стандартов для мужчин. У таких женщин увеличена частота переломов даже при проведении заместительной терапии эстрогенами. Это позволяет предполагать, что недостаточное прямое действие тестостерона на скелет, особенно на позвоночник, отчасти определяет нарушение минерализации костной ткани у женщин с полной нечувствительностью к андрогенам [282] (см. табл. 3.8).

ГОРМОН РОСТА И ФАКТОРЫ РОСТА

Секреция ГР увеличивается приблизительно вдвое в пубертатном возрасте у мальчиков и девочек, как в базальном состоянии, так и после стимуляции, однако снижается после завершения полового созревания. Следует отметить, что введение гексарелина℘, 6-аминоацид ГР-рилизинг-пептида (или стимулятора секреции ГР), в такой же степени вызывает пик секреции ГР в препубертатном периоде, как и в пубертатном. У девочек отмечают более выраженное повышение в более раннем возрасте на более ранней пубертатной стадии по сравнению с мальчиками, что связано с более ранним наступлением пубертата у девочек. Повышение секреции ГР происходит одновременно с началом развития молочных желез (2-я стадия по Таннеру) и достигает максимума к 3–4-й стадии их развития по Таннеру, а у мальчиков содержание ГР возрастает в более поздние сроки и достигает пика на 4-й стадии развития половых органов. Секреция ГР и количество ИФР-1 снижаются после поздней стадии полового созревания у представителей обоих полов. Подростки с нормальным ростом характеризуются обратной взаимосвязью между массой тела и уровнем ГР. Повышение пульсовой амплитуды секреции ГР и объем его секреции на одну пульсовую волну (в отличие от ее частоты, скорости метаболического клиренса или интервала между секрециями и периода полового выведения ГР) в базальном состоянии главным образом определяют увеличение уровня ГР [283].

Повышение содержания эстрадиола в подростковом периоде, которое у мальчиков связано с секрецией из яичек и экстрагландулярным синтезом из тестостерона и

https://t.me/medicina_free

андростендиона, а у девочек — с секрецией из яичников, представляет собой основной медиатор повышения амплитуды пульсовой волны и увеличение содержания ГР. Применение экзогенных андрогенов при задержке полового развития приводит к повышению секреции ГР. Трансдермальное применение тестостерона увеличивает спонтанную секрецию ГР в ночное время, независимо от действия фактора, стимулирующего выделение ГР (РГГР), поскольку инфузия антагониста ГнРГ не влияет на этот феномен [284]. Действие тестостерона главным образом осуществляется путем его конверсии в эстрадиол, поскольку применение тамоксифена — блокатора эстрогеновых рецепторов — у мальчиков в позднем пубертатном периоде вызывает менее выраженные пики секреции ГР и более редкие эпизоды его секреции. Применение экзогенных эстрогенов усиливает пиковый уровень ГР, который достигается после инсулин-индуцированной гипогликемии, физических упражнений и введения аргинина. Этот эффект используют в клинической практике, поскольку применение эстрогенов перед проведением провокационного теста у пациентов в препубертатном периоде приводит к увеличению ответа со стороны ГР. Андрогены, которые не могут быть подвергнутые ароматизации с образованием эстрогена (оксандролон, ДГТ), оказывают менее выраженное влияние на секрецию ГР; однако блокада андрогенов с применением флутамида приводит к повышению секреции ГР. ДГТ, который не подвергается ароматизации с образованием эстрогенов, не увеличивает секрецию ГР или концентрацию ИФР-1 в плазме крови, а также может снижать интегрированную секрецию ГР, но он все еще стимулирует повышение скорости роста, что предполагает наличие возможного прямого действия андрогенов на рост в пубертатном периоде, независимого от действия ГР или эстрадиола [269]. Повышение секреции ГР также происходит при ППС. Секреция ГР снижается при падении уровня половых стероидных гормонов после лечения ППС центрального генеза мощными агонистами ГнРГ [285].

Дефицит ГР или устойчивость к нему вызывают замедление пубертатного скачка роста, что указывает на важность ГР и ИФР-1 в этом процессе. Тяжелый первичный или вторичный гипогонадизм приводит к минимальной выраженности скачка роста или его отсутствию, что указывает на ведущую роль половых стероидных гормонов в пубертатном скачке роста. У пациентов с гипопитуитаризмом и дефицитом ГР и гонадотропинов не отмечают подросткового скачка роста при изолированном замещении ГР. Также необходимо вводить половые стероидные гормоны, что служит обоснованием взаимодействия ГР и половых стероидных гормонов в ходе пубертатного скачка роста. В ходе нормального полового развития ни порядок увеличения секреции ГР, ни концентрация ИФР-1 в плазме крови не коррелируют с пиковой скоростью пубертатного скачка роста. Хотя необходимо достижение минимального порогового уровня ГР, выраженность скачка роста коррелирует с секрецией половых стероидных гормонов. У пациентов с ППС центрального генеза и дефицитом ГР (обычно в результате облучения черепа по поводу опухоли мозга) клинические характеристики скачка роста неотличимы от таковых при ППС и нормальной секреции ГР [269]. После применения агониста ГР по поводу ППС скорость роста у пациентов с дефицитом ГР и ППС снижается, а также подавляется скорость полового созревания, что указывает на прямое действие половых стероидных гормонов, главным образом эстрадиола, на развитие пубертатного скачка роста.

Экскреция ГР с мочой отражает его уровень в сыворотке крови и изменяется по мере пубертатного развития. Пик секреции ГР возникает к 3–4-й стадии полового созревания. Уровень ГР выше у мальчиков по сравнению с девочками.

БЕЛОК, СВЯЗЫВАЮЩИЙ ГОРМОН РОСТА

БСГР обладает такой же аминокислотной последовательностью, как и внеклеточный компонент рецептора ГР, и его сывороточная концентрация напрямую связана с числом этих рецепторов. В норме у детей уровень БСГР в плазме крови находится в обратной взаимосвязи с суточной секрецией ГР. Содержание сывороточного БСГР

https://t.me/medicina_free

повышается в раннем детском возрасте, а также на протяжении пубертатного периода, по данным некоторых перекрестных исследований, однако такой зависимости в других исследованиях не отмечено. Поскольку БСГР плазмы крови не изменяется после наступления пубертата, во время пубертатного скачка роста отмечают относительное увеличение несвязанного (свободного) ГР по отношению к ГР, связанному с БСГР. Показана связь между БСГР и развитием ожирения, и, возможно, этот фактор определяет повышение уровня БСГР у девочек по сравнению с мальчиками, увеличение содержания БСГР у девочек с ППС и отрицательное влияние тестостерона на уровень БСГР [286].

ИНСУЛИНОПОДОБНЫЙ ФАКТОР РОСТА 1-ГО ТИПА

В пубертатном периоде отмечают более выраженное повышение концентрации ИФР-1 по сравнению с препубертатным периодом или взрослым возрастом. Количество ИФР-1 остается повышенным на протяжении пубертатного скачка роста и после его завершения, при этом пик возникает через 1–2 года после завершения скачка роста (у мальчиков позже, чем у девочек), а затем содержание снижается до нормы у взрослых людей [285, 287]. В ходе полового развития сывороточное количество ИФРСБ3 находится в такой же зависимости от ГР, как и уровень сывороточного ИФР-1 [288]. Однако концентрация ИФРСБ3 коррелирует с ИМТ, что не отмечено для ИФР-1. При определении свободного ИФР-1 была показана такая же тенденция к изменению по мере полового развития, как и для общего ИФР-1: медленное повышение концентрации сывороточного свободного ИФР-1 в препубертатный период, в последующем более быстрое повышение в пубертатный период. Снижение количества свободного ИФР-1 на поздних стадиях полового созревания зависит от возраста [288, 289]. Повышение отношения ИФР-1 к ИФРСБ3 в сыворотке крови на момент пубертатного скачка роста связано с образованием этих веществ, поскольку выраженность протеолиза и ИФРСБ3 в норме в пубертатном периоде не изменяется. Уровень тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек коррелирует с повышением концентрации ИФР-1, однако половые стероидные гормоны не оказывают непосредственного влияния на повышение количества циркулирующего ИФР-1. Секреция ГР увеличивается приблизительно в 2 раза в пубертатном периоде в связи с действием эстрогенов, которые вызывает усиленное высвобождение ГР.

Было показано, что концентрация ИФР-1 в плазме крови выше соответствующей хронологическому возрасту при ППС и снижается при задержке полового созревания. Эстрогены вызывают увеличение концентрации ИФР-1 в пубертатном периоде путем стимуляции секреции ГР, при этом сказывается дополнительный эффект, связанный с локальным образованием ИФР-1 в хрящевой и костной тканях, вызванным половыми стероидными гормонами. Лечение агонистом ГнРГ мальчика 16 лет с гомозиготной мутацией (WSXWS-подобным мотивом в гене рилизинг-фактора ГР), вызвавшей развитие синдрома Ларона, привело к дальнейшему снижению исходно низких сывороточных уровней ИФР-1 и ИФРСБ3. При этом лечение ДГТ не восстанавливало содержание этих параметров, что указывает на прямое действие эстрадиола на образование ИФР-1 [268, 290]. У детей с ППС, получавших лечение агонистом ГнРГ, отмечено подавление концентрации ГР в сыворотке крови до лечения, а также снижение концентрации ИФР-1 в плазме крови, хотя она не достигает препубертатного значения. Это подтверждает роль ГР как основного (но не единственного) фактора, повышающего уровень ИФР-1 в пубертатном периоде [285].

Ситуацию осложняет участие циркулирующего ИФР-1, синтезируемого в печени (то есть эндокринный фактор) и локально вырабатываемого ИФР-1 (то есть паракринный/аутокринный фактор) в линейном росте. Так, например, у мышей с полностью удаленным геном синтеза печеночного ИФР-1 существенно снижается циркулирующий уровень ИФР-1, однако сохраняется нормальный постнатальный рост тела и костной ткани [291].

https://t.me/medicina_free

ГР, действуя на рецепторы, стимулирует локальное образование ИФР-1 в хондроцитах зоны покоя, которые находятся в эпифизальном конце пластинки роста, в области, известной под названием резервной зоны, или зоны стволовых клеток. Синтез ИФР-1 стимулирует как аутокринным, так и паракринным путем клональную экспансию пролиферирующих хондроцитов, образующихся из хондроцитов, находящихся в покое, или герминативных клеток. ГР и ИФР-1 могут сокращать цикл стволовых клеток, длительность цикла пролиферации клеток и длительность фазы гипертрофии, которая приводит к развитию апоптоза, в результате чего клетки служат своего рода подмостками для минерализации и образования новой костной ткани.

ДРУГИЕ ГОРМОНЫ

В зонах роста человека есть рецепторы глюкокортикоидов, главным образом в гипертрофированных хондроцитах. Вместе с тем у детей с хронической надпочечниковой недостаточностью, которые получали адекватную заместительную терапию, отмечают нормальный пубертатный скачок роста, несмотря на дефицит секреции андрогенов надпочечниками, что указывает на минимальное влияние этих андрогенов на нормальный рост в пубертатном периоде [259].

У пациентов с гипотиреозом отсутствует пубертатный скачок роста, даже в том случае, когда это состояние сопровождается ППС [292]. Тиреоидные гормоны играют «разрешительную» роль в отношении пубертатного скачка роста и представляют собой обязательный фактор нормального роста. При гипотиреозе снижается секреция ГР, что оказывает косвенное воздействие на рост. Вместе с тем тиреоидные гормоны взаимодействуют с рецепторами тиреоидных гормонов α_1 и β, белки которых выявляют на разных стадиях пролиферации хондроцитов в пластинке роста у человека, а также с информационной РНК, которую обнаруживают на других стадиях развития хондроцитов и остеобластов. Тиреоидные гормоны также влияют на локальное действие ИФР-1 и ГР на пластинку роста [268].

ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Два независимых, но ассоциированных друг с другом процесса (находящиеся под контролем различных механизмов, но тесно связанные по времени) участвуют в повышении секреции половых стероидных гормонов в перипубертатном и пубертатном периодах. В первом процессе — адренархе — увеличение секреции андрогенов надпочечников [270, 293] приблизительно на 2 года предшествует второму процессу — гонадархе, который становится следствием реактивации гипоталамо-гипофизарного гонадотропин-гонадного аппарата в пубертатный период [259, 293, 294].

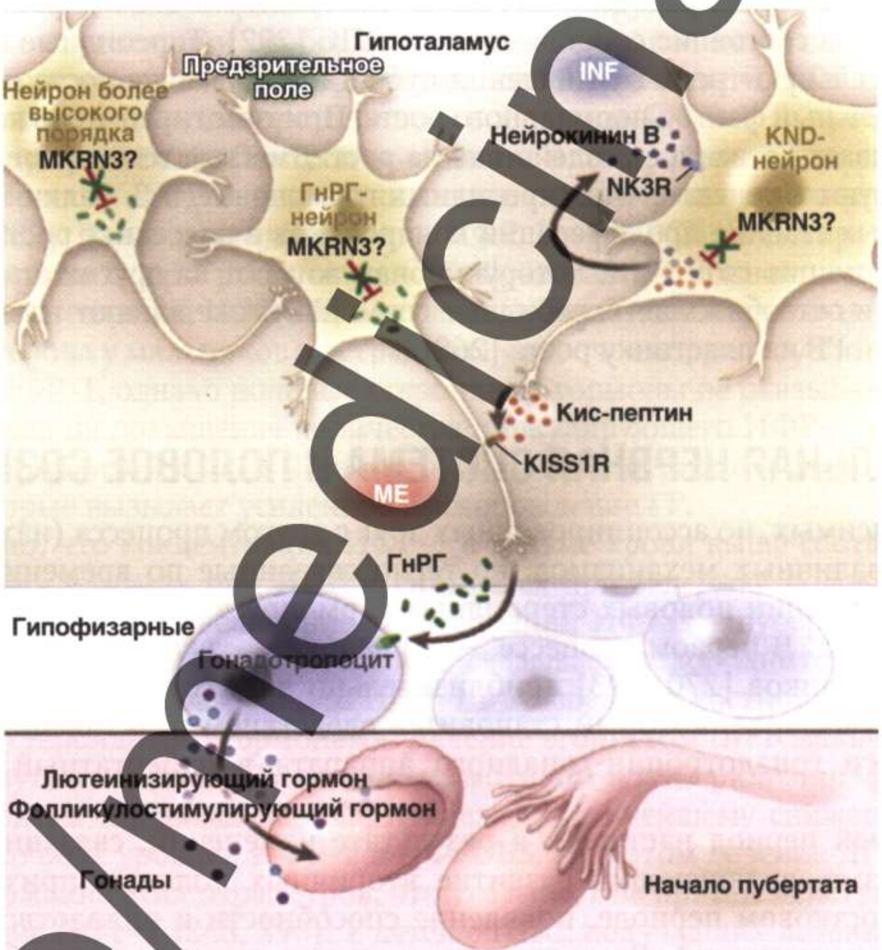
Пубертатный период наступает в результате изменений, связанных с созреванием организма, включающих развитие вторичных половых признаков, скачок роста в подростковом периоде, появление способности к оплодотворению и психосоциальных изменений. Все они связаны с прекращением ингибирования или усилением пульсовой секреции ГнРГ гипоталамуса и секреции гонадотропинов, которые приводят к повышению секреции половых стероидных гормонов [226, 295] (табл. 3.10). Развитие функций половых желез можно рассматривать как непрерывное множество событий, обусловленное половой дифференцировкой и онтогенезом гипоталамо-гипофизарно-гонадотропин-гонадной системы в ходе жизни плода и в раннем грудном возрасте [102, 224, 294, 295], с последующим формированием ювенильной паузы (когда система подавляется, и ее уровень активности низок [294] — освещено ниже). В дальнейшем полностью завершается половое развитие, формируется способность к оплодотворению и вынашиванию потомства (рис. 3.21).

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.10. Гипотеза о контроле наступления полового созревания у человека

1. *Основная концепция*. Единственный фактор, препятствующий наступлению полового созревания, — ЦНС. Нейроэндокринный контроль полового созревания происходит при участии гипоталамических ГнРГ-секреторных нейронов в медиальных ядрах гипоталамуса, которые действуют как эндогенный генератор пульса (осциллятор).
2. Развитие репродуктивной функции представляет собой непрерывный процесс, начиная с половой дифференцировки и онтогенеза гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы в организме плода и до достижения полного полового созревания и способности к оплодотворению.
3. У ребенка в препубертатном периоде пульсовый генератор ГнРГ, который работает в организме плода и грудного ребенка, функционирует с низкой активностью (ювенильная пауза) в связи с ингибиторными механизмами, как связанными, так и не связанными со стероидными гормонами.
4. Пубертат представляет собой реактивацию (прекращение ингибирования) подавленного в позднем грудном и раннем детском возрасте генератора пульса ГнРГ в ЦНС. В ходе пубертата увеличиваются амплитуда и частота пульсового выброса ГнРГ, возрастает стимуляция гонадотропоцитов гипофиза, в итоге происходит созревание половых желез. С точки зрения гормональной регуляции, половое созревание формируется в ходе усиленного возобновления пульсовых выбросов ГнРГ и секреции гонадотропинов, главным образом в ночное время

Примечание. Из Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 1–68. © 1990, the Williams&Wilkins Co., Baltimore.

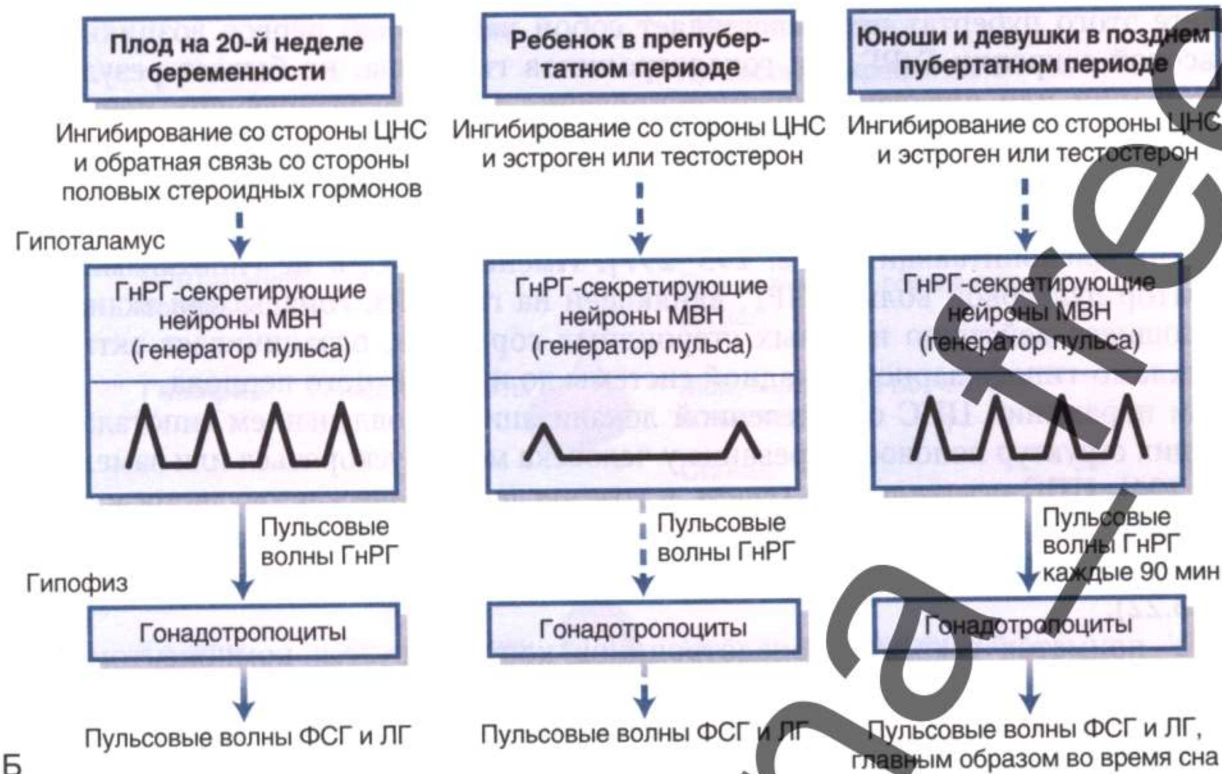


А

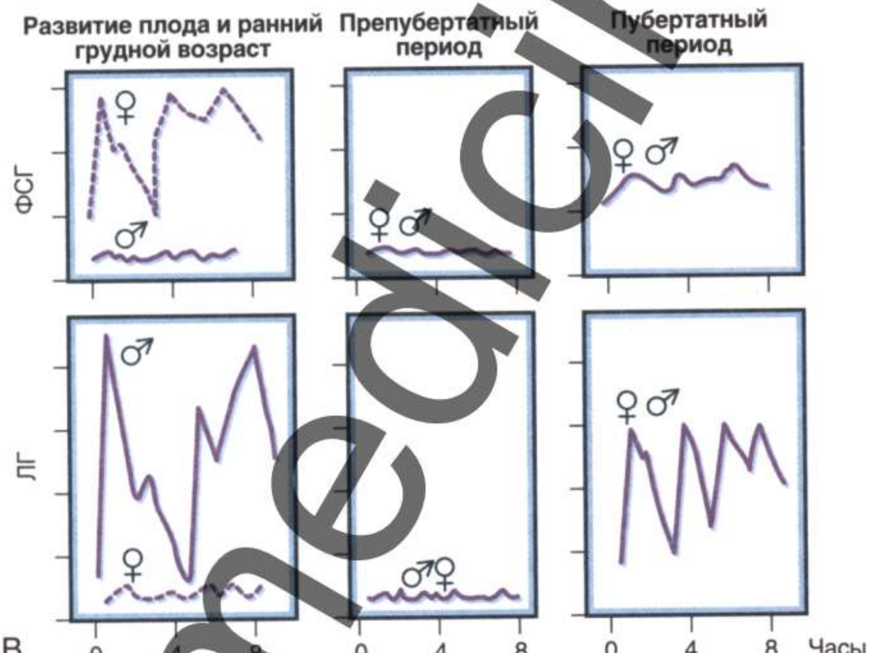
Рис. 3.21. Время наступления пубертата. Ключевое событие, которое определяет наступление пубертата у млекопитающих, — возобновление периодического высвобождения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из нейронов гипоталамуса. Известно, что на это время влияет период длительности освещения, содержание лептина и повышенная экспрессия нейрокинина. А — кисспептин и его рецепторы (NK3R и KISS1R соответственно). По мнению Abreu и соавт. [387], MKRN3 служит медиатором убиквитинирования при наступлении полового созревания. В отличие от кисспептина и нейрокинина В, которые стимулируют начало полового созревания, MKRN3 ингибирует процессы, связанные с пубертатом. Abreu и соавт. [387] показали, что мутации MKRN3 вызывают снижение функций белка, что приводит к центральному преждевременному половому созреванию. INF — ядро воронки; KNDy — кисспептин-нейрокинин В-динорфин; ME — срединное возвышение; POA — предзрительное поле

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



Б



В

Рис. 3.21. *Продолжение*. Б — предполагаемый онтогенез двойного механизма ингибирования полового созревания. Пунктирные стрелки указывают на ингибирование. Обратите внимание на действие обоих компонентов в ювенильную паузу (то есть в препубертат) (см. относительные роли двух механизмов в ходе развития на рис. 3.39). В — изменение характера пульсирующей секреции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ) в организме плода и в раннем грудном возрасте, в препубертате и пубертатном периоде (Waldhauser et al.). Обратите внимание на пульсирующую секрецию в организме плода и у грудного ребенка, а также на выраженное различие амплитуды пульсовой секреции ФСГ и ЛГ у грудных мальчиков и девочек. У детей старше грудного возраста амплитуда и частота пульсовой секреции гонадотропинов в значительной степени снижаются на протяжении почти десятилетия (так называемая ювенильная пауза) до наступления пубертата. ЦНС — центральная нервная система; МВН — медиальные базальные ядра гипоталамуса. [А — из Hughes I.A. Releasing the brake on puberty // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. P. 2513–2515; Б и В — с изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins; 1990. P. 1–68; дополнительные данные из Waldhauser F., Weissenbacher G., Frisch H., Pollak A. Pulsatile secretion of gonadotropins in early infancy // Eur. J. Pediatr. 1981. Vol. 137. P. 71–74]

https://t.me/medicina_free

В свете этого пубертат не представляет собой начало или первое возникновение пульсовой секреции ГнРГ или гонадотропинов гипофиза, но бывает результатом реактивации или прекращения ингибирования ГнРГ-секретирующих нейронов в медиальных базальных ядрах гипоталамуса и эндогенной самоподдерживающей пульсирующей секреции ГнРГ после периода низкой активности в детском возрасте. Увеличение пульсовой секреции ГнРГ обозначает начало пубертата у приматов и других млекопитающих [102, 295–297]. Именно ЦНС, а не гипоталамический генератор пульсовой волны ГнРГ, влияющей на гипофиз, гонады или ткани, подвергающиеся действию половых стероидных гормонов, ограничивает активацию гипоталамо-гипофизарной гонадной системы до пубертатного периода.

При поражении ЦНС определенной локализации с вовлечением гипоталамуса и соседних структур половое созревание у человека может ускоряться или замедляться [226, 294]. ППС центрального генеза, в том числе циклическая овуляция у девочек и сперматогенез у мальчиков, могут возникать в результате различных нарушений со стороны ЦНС. Пубертат контролируется действием ряда регуляторных систем (рис. 3.22).

1. У приматов секреция гонадотропинов контролируется компонентом медиальных ядер гипоталамуса, в том числе в дугообразном срединном расширении гипоталамуса. Существует приблизительно 1500–2000 нейросекреторных нейронов-передатчиков ГнРГ, которые выделяются в конкретных ядрах, но функционально связаны. Эти нейроны ГнРГ образуют пульсовый генератор ГнРГ, который определяет и контролирует гипофизарно-гонадные компоненты, стимулирует синтез ЛГ и ФСГ и преобразует нейронные сигналы в периодический пульсационный химический сигнал (ГнРГ), координируя его выделение. Создается впечатление, что такая пульсовая секреция формируется путем распространенной деполяризации, возбуждения потенциала действия в отдельных клетках и, как результат, тока кальция внутри клетки через кальциевый канал L-типа [298].
2. В ответ на ритмический сигнал ГнРГ гонадотропоциты гипофиза, которые содержат рецепторы ЛГ/ХГЧ, связанные с субъединицей G-белка (Gs) [299], высвобождают ЛГ и ФСГ путем пульсовой секреции. Каждая пульсовая секреция ЛГ и ФСГ стимулируется пульсовой секрецией ГнРГ.
3. Гонады, состояние которых в первую очередь изменяется в зависимости от амплитуды пульсации гонадотропинов, трансформируют эпизодический сигнал со стороны гонадотропинов в пульсовую секрецию половых стероидных гормонов [300].

Этот контрольный механизм един для всех видов млекопитающих. На двух последних уровнях — гипофиза и половых желез — клетки-мишени содержат рецепторы для пептидных гормонов, которые участвуют в клеточном ответе на воздействие сигнала [299, 300]. Разработаны различные адаптивные механизмы и стратегии в отношении различных видов и полов животных, которые влияют на биологию и время наступления периода полового созревания. Неотъемлемые части пубертатного процесса у многих животных, но не у человека, — фотопериодичность и сезонное размножение, биологические часы и феромоны. Наиболее яркие исследования по нейроэндокринологии пубертатного периода у человека — исследования у людей и на некоторых приматах [296, 297].

https://t.me/medicina_free

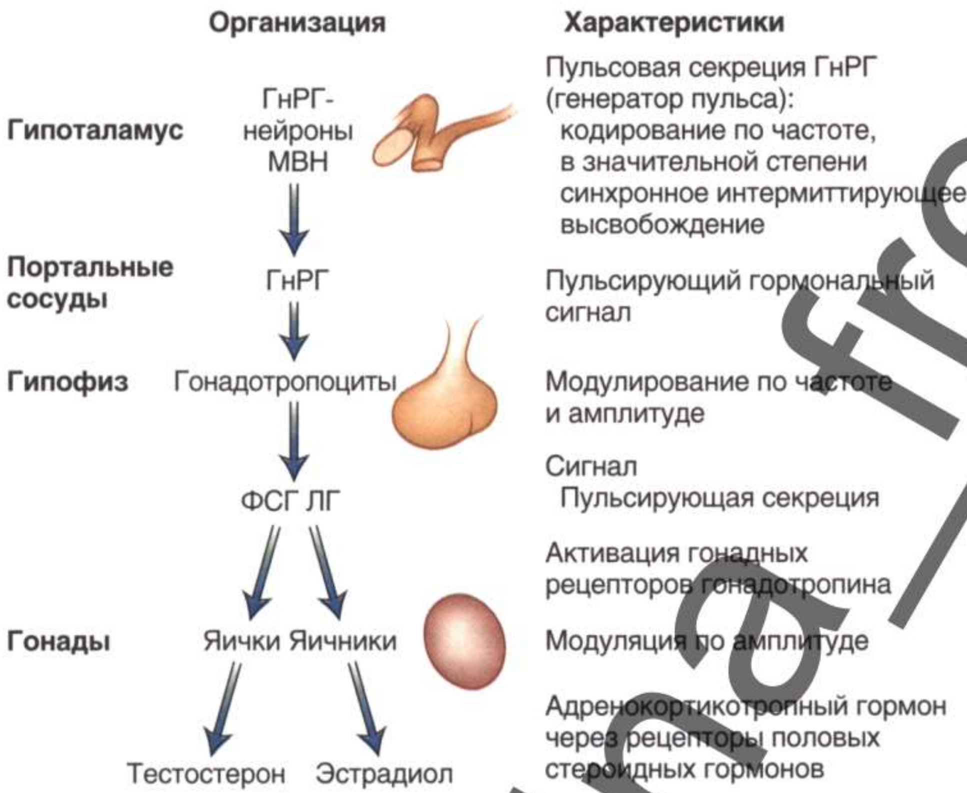


Рис. 3.22. Организация и характеристика гипоталамо-гипофизарно-гонадотропно-гонадной системы. Медиальные ядра гипоталамуса (МВН) содержат нейросекреторные нейроны рилизинг-гормона передатчика гонадотропина (ГнРГ). Эти нейроны превращают сигналы из нервной системы в периодические колебания химического сигнала ГнРГ. Этот комплекс медиальных ядер гипоталамуса функционирует как пульсовый генератор ГнРГ (осциллятор), частота которого кодируется и который высвобождает ГнРГ из пресинаптических структур в медиальном возвышении, по большей части в виде синхронных интермиттирующих всплесков в первичное капиллярное сплетение гипоталамо-гипофизарной воротной циркуляции. На секрецию ГнРГ влияют нейротрансмиттеры — биогенные амины, пептидергические нейромодуляторы, нейровозбуждающие аминокислоты и нервные проводящие пути. В ходе фолликулярной фазы у мужчин и женщин пульсовая секреция ГнРГ [который косвенно определяют путем мониторинга секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ) в периферическую кровь] происходит приблизительно каждые 90–120 мин в течение дня. Изменения частоты и, вероятно, амплитуды эпизодов секреции ГнРГ влияют на характер секреции ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Основная точка приложения тестостерона и прогестерона связана с генератором пульсовой волны ГнРГ, поскольку эти два класса стероидов снижают частоту пульсовой секреции ЛГ, однако также была описана точка приложения в гипофизе. Эстрогены оказывают выраженное прямое ингибирующее и стимулирующее воздействие на гонадотропоциты гипофиза, ингибирующее или негативное обратное действие ассоциируется со снижением частоты и амплитуды секреции ЛГ гипофизом. По доступным данным, существуют отрицательная и положительная обратные связи эстрогенов в отношении генератора пульсовой волны ГнРГ. Ингибин оказывает прямое подавляющее действие на гипофиз и секрецию ФСГ. Секреция половых стероидных гормонов половыми железами в плазму крови контролируется амплитудой сигнала гонадотропинов. [С изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 1–68]

Характер секреции гонадотропинов

ТОНИЧЕСКАЯ СЕКРЕЦИЯ

Тоническая или базовая секреция регулируется отрицательной или ингибирующей обратной связью, при которой изменения концентрации циркулирующих половых стероидных гормонов и ингибина приводят к соответствующим изменениям секреции гонадотропинов гипофиза. Именно так происходит секреция у мужчин, и это

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

один из контрольных механизмов у женщин. По данным клинических исследований, тестостерон и эстрадиол у мужчин оказывают независимое действие на секрецию ЛГ. Ингибирование ЛГ тестостероном требует ароматизации в отношении его действия на гипофиз, но не на гипоталамус, а эстрадиол-индуцированная отрицательная обратная связь в отношении ЛГ происходит на уровне гипоталамуса [301].

У женщин циклическая секреция включает положительную или стимулирующую обратную связь, при которой отмечается увеличение уровня циркулирующих эстрогенов до критического, сохраняющегося на протяжении достаточного времени и запускается синхронное высвобождение ЛГ и ФСГ (то есть предовуляторный выброс ЛГ). Последнее проявление является типичным для здоровых взрослых женщин до наступления менопаузы.

ПУЛЬСОВАЯ СЕКРЕЦИЯ. ГЕНЕРАТОР ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

ГнРГ. Образование пульсовой волны ГнРГ — неотъемлемое свойство нейросекреторной нейрональной сети ГнРГ. Другие факторы влияют на фундаментальную ауторитмичность ГнРГ-нейронов, в том числе на их действие на цАМФ-блокируемые катионные каналы, действующие на регуляцию пульсовой волны цАМФ [302]. Иммортилизированные нейросекреторные нейрональные клеточные линии ГнРГ в культуре на нейронах ГнРГ обезьян спонтанно высвобождают ГнРГ по типу пульсовой волны с частотой, сходной с таковой *in vivo*. Для ГнРГ-нейронов при использовании пэтч-клемпа показано нарушение характера высвобождения, которое чувствительно к повышению содержания внеклеточного калия; выделение может стимулироваться при воздействии эстрогенов через их рецепторы [303].

Секреция ФСГ и ЛГ всегда имеет пульсирующий эпизодический характер независимо от стадии полового созревания, что связано с пульсирующим характером секреции ГнРГ. Пульсирующая секреция иммунореактивного ФСГ у здоровых взрослых менее выражена, чем секреция ЛГ. Это связано отчасти с более длительным периодом полувыведения ФСГ по сравнению с ЛГ, с различиями в факторах, которые изменяют действия ГнРГ на высвобождение ФСГ и ЛГ гонадотропоцитами (в первую очередь половые стероидные гормоны, ингибин и, вероятно, активин и фоллистатин), а также с различиями в характере секреции двух гонадотропинов. Так, например, изменение частоты пульсовой секреции ГнРГ может повлиять на соотношение высвобождения ФСГ к ЛГ. Концентрации эстрадиола в середине фолликулярной фазы и концентрации тестостерона в плазме крови у взрослых мужчин оказывают более выраженное ингибирующее действие на ответ на ФСГ, на пульсовую секрецию ГнРГ — по сравнению с ответом со стороны ЛГ.

У взрослых обезьян после разрушения области дугообразного ядра и прекращения эндогенной секреции ГнРГ в результате поражения гипоталамуса при дробном введении (например, ГнРГ 1 мкг/мин на протяжении 6 мин каждый час) отмечено пульсирующее высвобождение ЛГ и ФСГ [304]. Продолжительная инфузия ГнРГ приводила к ингибированию секреции гонадотропинов вследствие десенсибилизации рецепторов ГнРГ на гонадотропоцитах. При дробном введении ГнРГ восстанавливалась секреция гонадотропинов у животных, у которых она была подавлена путем постоянной инфузии ГнРГ (рис. 3.23). Частота ГнРГ-сигнала, направленного на гонадотропоциты гипофиза у взрослого человека, определяется кодированием.

Нейросекреторные нейроны гипоталамического генератора ГнРГ, которые синтезируют данный гормон, возникающие в ольфакторной плакоде, вызывают спонтанную авторитмичность и действуют как нейрональный осциллятор для соответствия суточному циклу многократного высвобождения ГнРГ. В формировании авторитмичности работы нейросекреторных нейронов, синтезирующих ГнРГ, участвуют управляемые цАМФ и циклическими нуклеотидами каналы, ассоциированные с колебательным

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



Рис. 3.23. Парадигма Нобиля. Действие дробного введения гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) по сравнению с постоянной инфузией ГнРГ у взрослых резус-макак после оофорэктомии, при которой секреция гонадотропинов подавлена в результате формирования очагов в области генератора пульсовой секреции ГнРГ. Обратите внимание на высокие концентрации лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормонов (ЛГ и ФСГ соответственно) у обезьян, которые получали одно дробное введение ГнРГ в час, и подавление секреции гонадотропинов при постоянной инфузии ГнРГ, даже несмотря на одинаковые дозы ГнРГ. Также отмечено восстановление секреции ФСГ и ЛГ при возобновлении дробного режима введения ГнРГ. [Из Belchetz P.E., Plant T.M., Nakai Y. et al. Hypophysial responses to continuous and intermittent delivery of hypothalamic gonadotropin releasing hormone // Science. 1978. Vol. 202. P. 631–633]

повышением внутриклеточного содержания ионов кальция (Ca^{2+}), что служит маркером нейросекреции и межклеточного взаимодействия через щелевые контакты [305]. Более того, иммортализованная клеточная линия нейронов, секретирующих ГнРГ, содержит нейрональную синтазу оксида азота (NO), и NO, образованный нейронами ГнРГ, может действовать как внутриклеточный или межклеточный мессенджер [306]. ГнРГ в качестве аутокринного фактора может играть роль в развитии механизма синхронизации. ГнРГ синтезируется в этих нейронах и эпизодически высвобождается из аксонных терминалов в медианном возвышении в первичное сплетение гипоталамо-гипофизарной воротной системы циркуляции крови. В дальнейшем он переносится портальными сосудами к передней доле гипофиза, где стимулирует пульсирующую секрецию ЛГ и ФСГ. Следует отметить, что нейроны, синтезирующие ГнРГ, характеризуются наличием как аксонов, так и дендритов, и известны под названием *дендроны* [307]. Возможна стимуляция ионотропной γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и рецепторов глутамата на дендронах с целью деполяризации клеток для выработки потенциалов действия.

Ингибитор активности гонадотропинов — пептид, впервые выявленный у перепелов, но в настоящее время его гомологи известны у многих животных. Это вещество — член семейства RF-амидов, которые характеризуются наличием RF-амидной последовательностью (Arg-Phe-NH2) на С-конце [308]. Это семейство называют *RF-амид-связанными пептидами* (RFRP). Один из нейротрансмиттеров, принадлежащий к этому семейству, — кисспептин. Гомологичное вещество у человека носит название *RFRP-3* и кодируется геном *NPVF*. В организме млекопитающих рецептор RFP-3 — GPR147, сопряженный с семиспиральной трансмембранной областью белка G [309]. RFP-3 и его рецепторы выявляют в дорсомедиальных ядрах гипоталамуса человека, при этом аксоны клеток завершаются как на ГнРГ-нейронах, так и на медианном возвышении, что предполагает роль гипоталамуса и гипофиза в этом процессе у человека. Интересно, что в первом исследовании с качественным описанием группы пациентов с

https://t.me/medicina_free

ИГГ и ППС была отмечена делеция внутри рамки считывания трех нуклеотидов гена *NPVF* (p.I71K72), которая ассоциировалась со снижением риска развития ППС [310]. Для выявления возможной роли RFP-3 в лечении нарушения полового созревания необходимо дополнительное исследование.

Кисспептины и KISS1R. Описание роли кисспептинов и их рецепторов (KISS1R или GRP54) в гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси ЦНС стало причиной проведения ряда исследований этого фактора, который также характеризуется пульсирующим высвобождением (рис. 3.24 и 3.25; см. рис. 3.21) [311, 312]. *KISS1* представляет собой ген-супрессор метастазов, находится в локусе 19p13.3 на генной карте, и мРНК

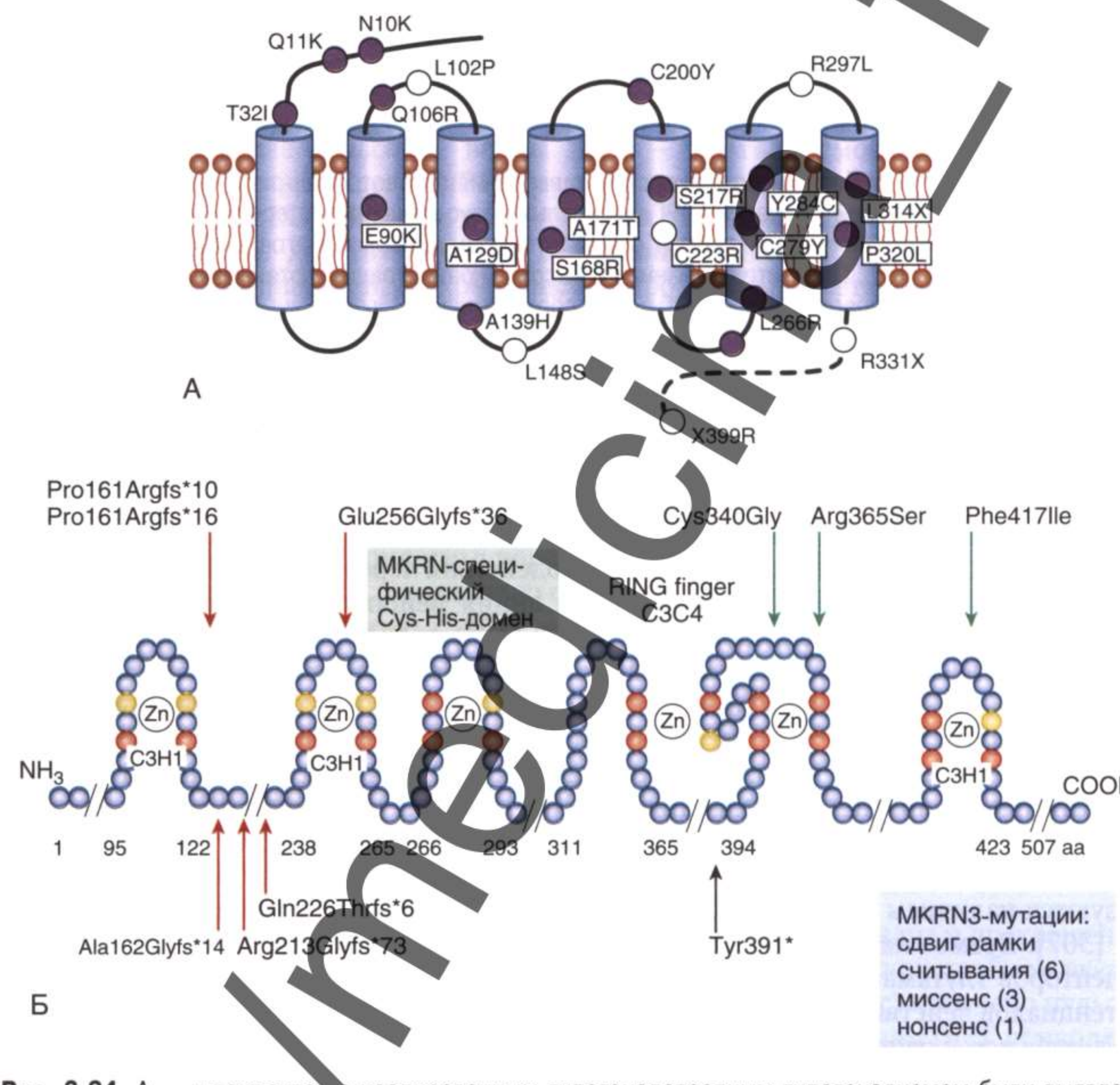


Рис. 3.24. А — у пациентов с изолированным гипогонадотропным гипогонадизмом были выявлены инактивирующие мутации рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (*закрашенные точки*) и рецептора кисспептина (KISS1R, ранее GPR54) (*пустые точки*). *Пунктирные линии* обозначают внутриклеточную область KISS1R. Для наглядного представления обоих рецепторов использована модель рецептора, сопряженного с семидоменной трансмембранной областью G-белка. Б — схематичные иллюстрации мутаций, выявленных в гене *MKRN3,* вызывающих преждевременное половое созревание. Положение аминокислот в белке также отмечено числами, а мутации со сдвигом рамки считывания обозначены красными стрелками, нонсенс-мутации указаны черными стрелками, а три миссенс-мутации указаны зелеными стрелками. [А — из de Roux N. GnRH receptor and GPR54 inactivation in isolated gonadotropic deficiency // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 20. P. 515–528. Б — из Macedo D.B., Brito V.N., Latronico A.C. New causes of central precocious puberty: the role of the genetic factors // Neuroendocrinology. 2014. Vol. 100, N 1. P. 1–8]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

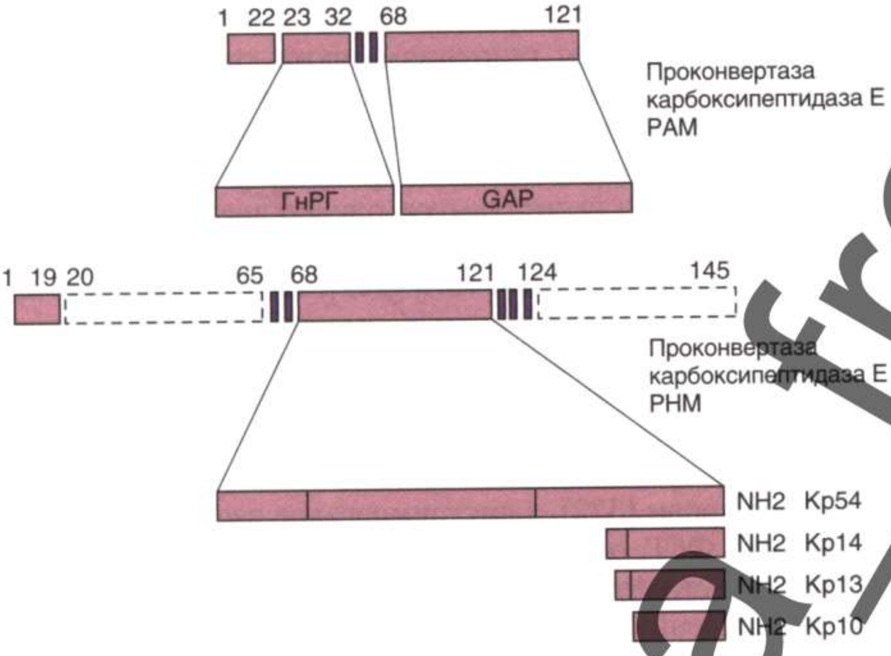


Рис. 3.25. Посттрансляционное созревание гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (*сверху*) и кисспептина (Кр). Дуплеты основных остатков и глицина указаны *закрашенными вертикальными столбиками*. Указаны ферменты, участвующие в нормальном созревании. GAP — ГнРГ-ассоциированный пептид; PAM — пептидил-глицин-α-амидирующая монооксигеназа; PHM — пептидил-α-гидроксилирующая монооксигеназа. [Из de Roux N. GnRH receptor and GPR54 inactivation in isolated gonadotropic deficiency // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 20. P. 515–528]

KISS1 выявляют в плаценте, яичках, поджелудочной железе, печени, тонкой кишке и головном мозге — главным образом в гипоталамусе и базальных ганглиях [313, 314]. У приматов мРНК *KISS1* выявляют только в медиальном дугообразном ядре, однако у мышей его обнаружили в дугообразном, перивентрикулярном и антеровентральном перивентрикулярном ядрах — участках, которые имеют значение для репродуктивной функции [315, 316]. В результате действия гена *KISS1* синтезируется пептид, состоящий из 145 аминокислот, однако после его трансформации на момент секреции образуется белок, состоящий из 54 аминокислот, известный под названием *метастин*, или *кисспептин*, который связывается с эндогенным рецептором.

Рецептор KISS1 (KISS1R, ранее известный как GPR54) представляет собой рецептор, сопряженный с G-белком. Его выявляют в головном мозге, главным образом в гипоталамусе и базальных ганглиях, а также в плаценте, откуда он был впервые выделен и секвенирован. Коэкспрессия KISS1R происходит в ГнРГ-нейронах у крыс в медиальном и латеральном отделах дугообразного ядра и вентральном фрагменте вентромедиального отдела гипоталамуса у мышей, а также у приматов [315, 317]. Несмотря на то обстоятельство, что экспрессия мРНК KISS1R не возрастает по мере развития организма мыши, ее содержание значительно увеличивается в антеровентральном перивентрикулярном ядре, а также по мере взросления организма возрастает количество рецепторов, чувствительных к кисспептину [318]. Активация ГнРГ нейронов под действием кисспептина в период полового созревания у мыши отражает двойственный процесс, в котором участвуют как повышение синтеза кисспептина антеровентрального перивентрикулярного ядра, так и посттранскрипционные изменения сигнальной системы KISS1R в ГнРГ нейронах. Увеличение содержания кисспептина приводит к повышенному высвобождению ГнРГ, но не за счет непосредственного действия на нейроны, секретирующие ГнРГ, а при участии вставочных нейронов [319].

У мышей с мутантными генами KISS1R развивается гипогонадотропный гипогонадизм, несмотря на нормальное содержание ГнРГ в гипоталамусе, и ответ на введение ГнРГ и гонадотропинов, который указывает на нормальную функцию рецепторов

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ГнРГ в гонадотропоцитах и рецепторов ЛГ и ФСГ в гонадах, несмотря на мутацию [320]. У мышей с неизмененным генотипом также синтезируется болюсное количество ЛГ после введения кисспептина. Этот эффект отсутствует у мышей линейки KISS1R$^{-/-}$, у которых этот рецептор отсутствует [317].

При недостаточном кормлении мышей в препубертатный период у них отмечают снижение содержания KISS1 в гипоталамусе, однако введение кисспептина приводит к повышению содержания мРНК KISS1R, что, в свою очередь, ведет к повышению секреции ЛГ *in vivo* и секреции ГнРГ *in vitro* [321]. При длительном применении кисспептина у этих мышей с недостаточным кормлением восстанавливается открытие влагалища, усиливается ответ гонадотропинов и эстрогенов.

При введении кисспептина в ростральную предзрительную область, медиальную предзрительную область, паравентрикулярные ядра и дугообразные ядра гипоталамуса у взрослых самцов крыс отмечали существенное увеличение содержания ЛГ и тестостерона в плазме крови [322], а внутримозговое введение кисспептина стимулировало высвобождение ФСГ, однако для этого была необходима значительно более высокая доза, чем для стимуляции высвобождения ЛГ [323, 324]. Поскольку при блокаде ГнРГ высвобождение ФСГ прекращается, показано, что ГнРГ определяет центральное действие кисспептина у грызунов. У крыс в пубертатный период возрастает содержание мРНК кисспептина и его рецептора, а внутримозговое введение кисспептина у самок крыс в препубертатный период приводит к значительному повышению секреции ЛГ и выраженному открытию влагалища, что является признаком полового созревания и досрочной овуляции [325, 326]. Овуляция, которую вызывает периферическое введение кисспептина у самок крыс в препубертатный период, подавляется путем блокады ГнРГ [327].

Экспрессию мРНК KISS1 и KISS1R выявляют в двух задних третях дугообразного ядра у обезьяны [328]. Аксоносодержащий кисспептин лишь изредка контактирует с ГнРГ-нейронами в медиальных базальных ядрах гипоталамуса, в то время как в медианном возвышении кисспептин и ГнРГ-аксоны образуют широкую сеть тесных связей с перикарионами и дендритами кисспептина. Регуляция высвобождения ГнРГ кисспептином может быть связана с несинаптическим путем взаимодействия в медианном возвышении. Этот механизм служит анатомической основой реципрокного контроля нейрональной активности кисспептина со стороны ГнРГ [329]. По мере полового созревания у самцов и самок обезьян, а также у обезьян с мРНК KISS1R возрастает содержание KISS1. Применение KISS1 с использованием внутримозговых катетеров у примированных по ГнРГ самок резус-макак способствует высвобождению ГнРГ, однако данное высвобождение прекращается при инфузии антагониста ГнРГ. Эти данные послужили основой утверждения о том, что сигнальная система KISS1 посредством KISS1-рецептора гипоталамуса у приматов может активироваться в конце ювенильной паузы и оказывать воздействие на возобновление пульсирующего высвобождения ГнРГ в пубертатном периоде [315]. При краткосрочном применении кисспептина секреция гонадотропинов у человека и приматов возрастает (рис. 3.26, А). Так же как постоянная инфузия ГнРГ приводит к подавлению его высвобождения, инфузия кисспептина снижает ответ гонадотропоцитов у самцов обезьян, лишенных гонад, на болюсное введение кисспептина. Однако высвобождение ФСГ и ЛГ после болюсного введения *N*-метил-D-аспартата (NMDA — от англ. *N-methyl-D-aspartate*) или ГнРГ показало, что десенсибилизация KISS1-рецепторов была селективной в отношении введения кисспептина [330] (рис. 3.26, Б). Это противоречит данным о том, что постоянное введение кисспептина у мужчин и женщин с мутациями *TAC3* и гипогонадотропным гипогонадизмом приводит к возобновлению пульсирующей секреции гонадотропинов, и у мужчин происходит повышение секреции ингибина В [331]. Предполагают, что применение кисспептина по поводу ряда нарушений полового созревания и репродукции окажет благоприятный эффект, однако пока неясно, по какой схеме следует проводить такое лечение.

https://t.me/medicina_free

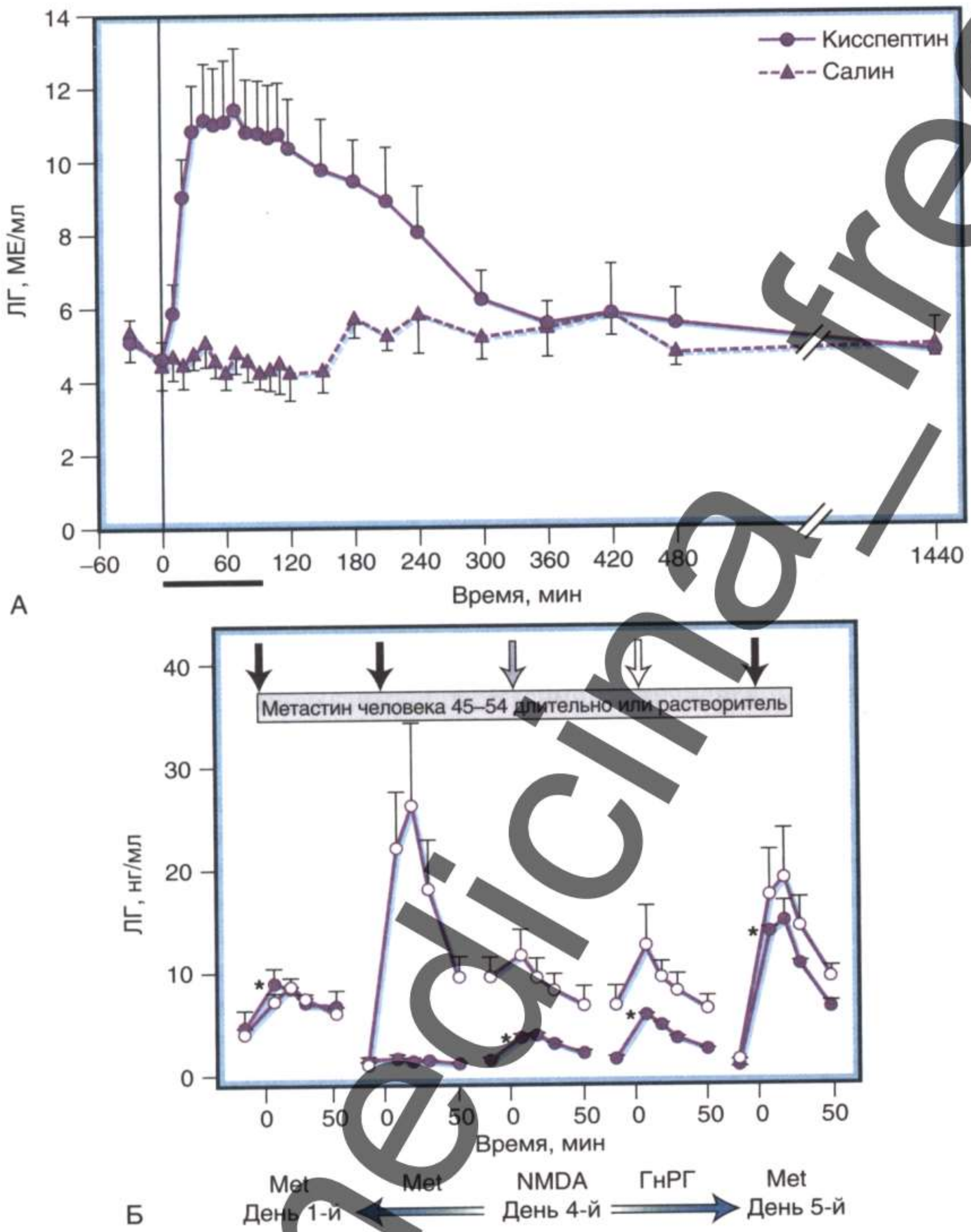


Рис. 3.26. А — влияние инфузии кисспептина-54® (4 пмоль/кг в минуту) или изотонического раствора натрия хлорида у добровольцев мужского пола (n=6) на среднее содержание в плазме крови. Каждому добровольцу вводили как раствор кисспептина-54®, так и изотонический раствор натрия хлорида, и в каждом случае в качестве контроля использовали того же добровольца. Б — действие однократного последовательного введения болюсов метастина человека 45–54® (мет-кисспептина 10) (указано *черной стрелкой*, *N*-метил-D-аспартата (NMDA) (указано *серой стрелкой*) и гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (указано *белой стрелкой*) на концентрации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови (среднее значение ± стандартная ошибка среднего) за последние 3 ч 98-часовой внутривенной инфузии (*закрашенный прямоугольник*) метастина человека 45–54® в дозе 100 мкг/ч (*закрашенные круги*) или растворителя — по сравнению с ответом ЛГ на аналогичный бонус метастина человека 45–54® за 1 ч до (день 1-й) и через 21 ч после (день 5-й) в завершение постоянной инфузии метастина человека 45–54® или растворителя. Показатель при проведении инфузии метастина человека 45–54® (*показан звездочкой*) существенно отличался (p <0,05) от среднего показателя до проведения инъекции; n=3. [А — из Dhillo W.S., Chaudhri O.B., Patterson M. et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 6609–6615; Б — из Seminara S.B., Dipietro M.J., Ramaswamy S. et al. Continuous human metastin 45–54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male rhesus monkey (Macaca mulatta): a finding with therapeutic implications // Endocrinology. 2006. Vol. 147, N 5. P. 2122–2126]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При применении тестостерона у кастрированных молодых самцов обезьян отмечали снижение содержания мРНК кисспептина в медиобазальном отделе гипоталамуса, но не в предзрительной области. Изменений экспрессии рецептора в KISS1R не выявлено. Это указывает на то обстоятельство, что ингибирование секреции гонадотропина под действием тестостерона происходит при участии кисспептина выше места образования гонадолиберинов [332]

мРНК KISS1R экспрессируется в гипофизе, и, по существующим данным, кисспептин может действовать непосредственно на гонадотропиноциты, вызывая секрецию ЛГ [323]. У овец происходит колокализация клеток, содержащих рецепторы ГнРГ, в значительной степени в предзрительной области, а также в различных нейрональных волокнах в составе внешней нейросекреторной зоны медианного возвышения. Благодаря этому повышается вероятность того, что и кисспептин, и ГнРГ секретируются в портальную систему гипофиза и действуют на гипофиз [333]. Также в предзрительной области выявляют мономаркерные KISSP1R-клетки, и их количество возрастает после удаления яичников.

Помимо нейронов, которые специфически секретируют кисспептин, существуют другие нейроны инфундибулярных ядер в организме человека, которые экспрессируют одновременно кисспептин и нейрокинин В, а также В-динорфин (опиоидный ингибитор). Эти нейроны известны как KNDy-нейроны (кисспептин-нейрокинин В-динорфин — от англ. *kisspeptin/neurokinin B/dynorphin*). KNDy-клетки содержат рецепторы для нейрокинина В, а также аксоны В-динорфина, которые присоединяются к собственной KNDy-клетке и другим KNDy-клеткам, а также к ГнРГ-нейронам. Создается впечатление, что благодаря стимулирующей роли нейрокинина В и ингибирующему действию динорфина происходит аутосинаптическая координация пульсирующего высвобождения кисспептина, что, в свою очередь, стимулирует пульсирующее высвобождение ГнРГ [334]. На ГнРГ-нейронах отсутствуют стероидные рецепторы, однако они есть на нейронах, синтезирующих кисспептин и KNDy, которые видоизменяют как ингибирование механизма обратной связи, так и положительно обратную связь эстрогенов в отношении секреции гонадотропинов.

Спонтанные мутации в оси KISS1/KISS1R у человека отмечают редко, однако они позволяют получить важную информацию в отношении роли KISS1 в половом созревании. При разных мутациях KISS1R развиваются гипогонадотропный гипогонадизм и ППС (см. ниже). У детей концентрации кисспептина в плазме крови выше, чем у взрослых, и, по данным предварительных исследований, можно сказать, что повышение его содержания происходит в пубертатном периоде как у мальчиков, так и у девочек [335]. Описанные случаи наряду с исследованиями на различных видах животных позволяют предположить, что кисспептин, действуя на KISS1-рецептор, стимулирует секрецию ГнРГ.

С учетом продемонстрированного значения KISS/KISSR в репродуктивной деятельности человека важно отметить, что у мышей эти механизмы способны изменяться. Так, устранение сигнальной системы KISS путем нокаута генов *KISS* (с сохранением 5%) и *KISSR* (с сохранением 90%) не приводит к полному устранению полового созревания или способности к оплодотворению у самок крыс, находящихся в периоде полового созревания, однако в случае абляции данной оси у взрослых мышей способность к оплодотворению исчезает [336]. В других исследованиях показано, что при сохранении функции оси KISS/KISSR на 5% у самцов мышей сохраняется способность к оплодотворению, но в то же время у самок выявлено снижение такой способности [336]. Результаты могут различаться также из-за использования иных технических подходов, но это до конца не выяснено. Однако четко ясно, что существует гораздо больше нейронов KISS или KISSR, чем необходимо для оплодотворения, этот избыток связан с тем, что способность к оплодотворению имеет жизненно важное значение.

https://t.me/medicina_free

Онтогенез

У всех исследованных позвоночных ГнРГ-нейроны на этапе эмбрионального развития формируются из эпителия ольфакторной плакоды и мигрируют в ростро-каудальном направлении в заданном пространственно-временном векторе по пути комплекса терминального нерва — вомероназального комплекса переднего мозга [337]. Терминально-вомероназальный комплекс также образуется из ольфакторной плакоды и формирует связь между перегородкой носа и передним мозгом. Этот механизм отличается от описанного для нейронов, секретирующих соматотропин-рилизинг-фактор, тиреотропин-рилизинг-фактор или кортикотропин-рилизинг-фактор, которые образуются в вентрикулярной области переднего мозга эмбриона [338].

Модель зеленого флюоресцентного белка ГнРГ продемонстрировала увеличение дендритных и соматических шипиков у взрослых мышей по сравнению с молодыми, что указывает на повышение входа прямых возбуждающих импульсов в ГнРГ-нейроны и усиление глутаматергической стимуляции ГнРГ-нейронов на протяжении пубертата [339]. ГнРГ-нейроны у эмбриона в ольфакторной плакоде и гипоталамусе экспрессируют мРНК для ГнРГ и ГнРГ-рецепторов типа 1. Эти нейроны демонстрируют спонтанную электрическую импульсную активность, которая может стимулироваться ГнРГ-агонистами и устраняться под действием ГнРГ-антагонистов таким же образом, как и пульсовая секреция ГнРГ по кальций-зависимому типу (то есть внутриклеточный кальциевый ответ стимулируется под действием агониста и подавляется под действием антагониста) [321].

Состояние плода

В эпителии медиального фрагмента ольфакторной плакоды плода человека в норме к 42-му дню беременности наблюдают иммунореактивность ГнРГ, однако такой эффект отсутствует в период с 28-го по 32-й день [337] (табл. 3.11). В головном мозге, в том числе в гипоталамусе, при обследовании плода мужского пола с синдромом Кальманна на 19-й неделе беременности не выявлено нейронов, секретирующих ГнРГ [340], при этом ольфакторные луковицы отсутствовали. Вместе с тем были выявлены плотные кластеры ГнРГ-клеток и волокон в носу, в том числе в перегородке носа и решетчатой пластинке, а также в твердой мозговой оболочке переднего мозга. Нейросекреторные ГнРГ-нейроны в норме мигрируют из ольфакторной плакоды в гипоталамус у человека и млекопитающих.

Аберрантная мутация ГнРГ-нейронов приводит к замедлению полового созревания или к его отсутствию в связи с гипогонадотропным гипогонадизмом, а также к аносмии или гипосмии — характерным признакам некоторых форм синдрома Кальманна и синдрома CHARGE (колобомы, аномалии сердца, атрезия хоан, задержка развития, патология половых органов и уха; см. обсуждение ниже).

По существующим данным, количество ГнРГ-нейронов и уровень мРНК ГнРГ у приматов и мышей не изменяются в ходе полового развития. Способность ГнРГ-нейрона отвечать на электрические или нейрохимические (например, под действием глутамата или кисспептина) стимулы не изменяется на протяжении полового развития [341].

ГнРГ выявляют в экстрактах мозга эмбриона человека к возрасту 4,5 нед, а также в гипоталамусе плода к 6 нед (см. табл. 3.11). Гонадотропоциты гипофиза плода чувствительны к ГнРГ. Гипоталамо-гипофизарная портальная система действует к 11,5 нед беременности, а к 16 нед аксонные волокна, содержащие ГнРГ, присутствуют в медианной возвышенности и вступают в контакт с капиллярами портальной системы [102, 224, 294, 295]. По меньшей мере к концу I триместра беременности в гипоталамусе плода формируется генератор пульсовой секреции ГнРГ [103, 395].

На половые железы плода действуют плацентарные гонадотропины, а также ФСГ и ЛГ гипофиза плода [295]. Плацентарный ХГЧ может играть важную роль в секреции

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.11. Раннее развитие гипофиза и гипоталамуса у плода человека

Гестационный возраст, нед	Гипоталамус	Гипофиз	Портальная циркуляция
3	Появляется передний мозг		
4		Карман Ратке в контакте с первичным ртом	
5	Дифференцировка промежуточного мозга	Карман Ратке отделяется от первичного рта, взаимодействует с воронкой гипофиза; клетки гипофиза в культуре могут секретировать кортикотропин, ПРЛ, ГР, ФСГ	
6	Премамиллярное, предзрительное ядро; определяется ГнРГ	Примордиальные клетки в промежуточной доле; клеточные тяжи проникают в мезенхиму вокруг кармана Ратке	
7	Аркуатное, супраоптическое ядро	Формируется сфеноидальная пластинка	
8	Дифференцировка медианного возвышения, определяется тиреотропин-рилизинг-гормон	Появляются базофилы	Капилляры мезенхимы
9	Паравентрикулярные ядра; дорсальные медиальные ядра	Формируется бугорная часть передней доли гипофиза, выявляются β-эндорфины*	
10	Определяются серотонин и норадреналин*	Появляются ацидофилы	
11	Мамиллярное ядро; первичное (гипоталамическое) портальное сплетение; выявляются β-эндорфин и опиоидергические нейроны*	Формируется вторичное (гипофизарное) портальное сплетение; при иммуноферментном анализе выявляют катехоламины	Функциональная гипоталамо-гипофизарная портальная система
12	Появляется дофамин		
13	Появляется кортикотропин-рилизинг-гормон*	Определяется α-меланоцитстимулирующий гормон	
14	Полностью дифференцированный гипоталамус	Развитие взрослой формы гипофиза	

* Гормон определяют в данном гестационном возрасте, но он может появляться и раньше.

Примечание. Приведено с изменениями из Gluckman P., Grumbach M.M., Kaplan S.L. The human fetal hypothalamus and pituitary gland // Tulchinsky D., Ryan K.J. (eds). Maternal-Fetal Endocrinology. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980. P. 196–232.

тестостерона клетками Лейдига в яичках плода в период маскулинизации вольфовых протоков и наружных половых органов к 8–13 нед беременности. Вместе с тем неясно, присутствуют ли функциональные рецепторы ХГЧ/ЛГ и ФСГ в яичках плода к 12 нед беременности, а также не описан ответ яичек плода в раннем возрасте на ХГЧ. Клетки Лейдига плода представляют собой уникальную популяцию клеток Лейдига, они есть только у плода и грудных детей и регрессируют с последующей дифференцировкой в клетки Лейдига взрослого типа в перипубертатном периоде [342]. Отмечено снижение уровня тестостерона и ХГЧ плода, но не содержания ЛГ, после искусственного прерывания беременности в период от 11-й до 19-й недели, при этом отсутствуют значимые изменения ответа со стороны яичек. Доля нефункциональных транскриптов рецептора ЛГ/ХГЧ в яичках плода была в 2,3 раза ниже, чем у взрослых, таким образом, доступный лиганд может оказывать более выраженный эффект. Отмечено снижение содержания ХГЧ плода, и соотношение неактивной изоформы рецептора ЛГ/ХГЧ и активной снижалось при курении матери. Обнаружена тенденция к снижению количества тестостерона у плода во II триместре беременности в связи со снижением концентрации ХГЧ матери, поскольку чувствительность клеток Лейдига к ЛГ/ХГЧ оставалась постоянной. Курение беременной снижает уровень ХГЧ плода, но,

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

поскольку отношение неактивной изоформы рецептора ЛГ/ХГЧ к активной остается сниженным, сохраняется нормальное содержание тестостерона благодаря стимуляции секреции гонадотропинами плода.

В отличие от взрослого типа клеток Лейдига, клетки Лейдига плода формируют плотные кластеры, которые соединены щелевыми контактами и в которых отсутствуют кристаллы Рейнке. Они устойчивы к десенсибилизации, вызванной ХГЧ/ЛГ (ХГЧ/ЛГ вызывают повышение плотности рецепторов ЛГ/ХГЧ), обладают небольшой ароматазной активностью и содержат лишь немного рецепторов эстрадиола. В отличие от яичек плода ФСГ-рецепторы в яичниках появляются только в конце II триместра, существенно позже формирования мужского фенотипа, что демонстрирует половые отличия на этапе беременности, при которых гонадотропины гипофиза плода оказывают важное действие на развитие половых желез. У плода с анэнцефалией (у которого отмечают дефицит гипоталамического ГнРГ, приводящий к дефициту гонадотропинов) уже в III триместре беременности возникает гипоплазия яичек, вместе с тем яичники при этой патологии остаются нормальными, по меньшей мере, до 32 нед беременности [102, 295]. Экспрессия мРНК AR снижается, а экспрессия мРНК АМГ повышается в клетках Сертоли — по сравнению с клетками яичек у взрослых. Это может объяснить неспособность тестостерона, синтезируемого в яичках, к поддержанию сперматогенеза и подавлению активности АМГ на этой стадии. У пациентов с СНА повышается уровень циркулирующего тестостерона и АМГ, а также усилен синтез обоих гонадотропинов, одновременно со снижением способности тестостерона к подавлению АМГ при отсутствии AR, которые в норме [343] экспрессируются в перитубулярных клетках и клетках Лейдига.

Гипофиз у плода человека содержит ФСГ и ЛГ к 10-й неделе, секреция начинается на 11–12-й неделе беременности, а содержание гонадотропинов возрастает приблизительно до 25–29-й недели беременности [102, 224, 295]. Сывороточные концентрации ЛГ и ФСГ плода повышаются до пиковых уровней к середине беременности, а затем снижаются до низких значений в пупочной венозной крови к моменту родов. Сывороточные концентрации ФСГ и ЛГ, а также биоактивного ФСГ, к 17–24-й неделе беременности значительно выше у плода женского пола, и у обоих полов они достоверно снижаются к 25–40-й неделе беременности. Средние концентрации ФСГ и ЛГ повышаются в начале III триместра и снижаются по мере увеличения срока беременности до неопределяемого уровня к моменту рождения плода в срок. Средние значения содержания ФСГ у плода женского пола в период с 26-й по 36-ю неделю беременности выше, в то время как уровень ЛГ выше у плода мужского пола. По данным исследований на плодах овец отмечена пульсирующая секреция ЛГ и ФСГ в ответ на эпизодическое выделение гипоталамического ГнРГ плода. Вероятно, высвобождение гонадотропинов гипофиза у плода человека происходит по такому же типу. Среднее содержание ФСГ и ЛГ в гипофизе плода выше у девочек, чем у мальчиков, к середине беременности. Это различие приписывают более высокой концентрации тестостерона в плазме крови мальчиков с 11-й по 24-ю неделю беременности (единственные значимые различия в отношении уровня половых стероидных гормонов между мальчиком и девочкой), а также содержанию ингибина яичек в организме плода [102, 295]. Снижение концентрации сывороточных ФСГ и ЛГ в конце беременности и в родовой период связано с формированием механизма отрицательной обратной связи, развитием рецепторов половых стероидных гормонов в гипоталамо-гипофизарной системе [224] и действием ингибина [102, 295].

Данные исследования *in vitro* показывают, что гипофиз плода человека отвечает на действие ГнРГ уже на 10-й неделе беременности. Ответ выше в клетках гипофиза, полученных в II триместре беременности, у девочек, усиливается при применении эстрадиола у обоих полов [322]. В исследованиях *in vivo* в середине и на поздних сроках беременности показано стимулирующее действие экзогенного ГнРГ на высвобож-

https://t.me/medicina_free

дение ФСГ и ЛГ плода к 16 нед, при этом отмечено значительное половое различие в отношении ответа ФСГ и снижение чувствительности к ГнРГ в конце беременности. У детей с анэнцефалией и некоторых грудных детей с неонатальным гипоталамическим гипопитуитаризмом выявлено отсутствие или снижение ответа со стороны гонадотропинов на введение ГнРГ [102, 224, 295], в то время как в норме у грудного ребенка происходит выраженное увеличение секреции.

Нарастание синтеза и секреции ФСГ, в конечном счете приводящее к пиковым сывороточным концентрациям кастрационного уровня, вероятно, связано с относительно автономной неограниченной активностью генератора пульсовой секреции ГнРГ в гипоталамусе плода и последующей стимуляцией гонадотропоцитов под действием ГнРГ. В дальнейшем, после середины беременности, следует снижение этого показателя, которое сохраняется до момента родов, что, вероятно, связано с созреванием механизма отрицательной обратной связи и повышением чувствительности генератора пульсовой секреции ГнРГ к ингибирующему действию высокой концентрации половых стероидных гормонов (эстрогенов и прогестерона плаценты, а у мужчин — также тестостерона яичек плода). На поздних этапах беременности у плода мужского пола также существенный вклад вносит снижение содержания ФСГ. Повышение контроля со стороны ЦНС над секрецией гонадотропина требует созревания стероидных рецепторов в половых железах (внутриклеточно или на поверхности клетки, а также внутриклеточно/на поверхности клетки), в гипоталамусе плода и гонадотропоцитах гипофиза [224].

ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПЛОДЕ ОВЦЫ

По данным исследований на плоде овцы, происходит пульсирующая секреция ГнРГ гипоталамуса [294]. К середине беременности отмечают пульсирующую секрецию ЛГ и ФСГ плода, которая связана с действием пульсового генератора ГнРГ в гипоталамусе [294]. Как у плода овцы, так и у плода человека есть половые различия в секреции гонадотропинов, и орхидэктомия (но не оофорэктомия) приводит к повышению пульсирующей секреции ЛГ и (в меньшей степени) ФСГ [344]. Опиоидергические нейроны оказывают тонический подавляющий эффект на пульсирующее высвобождение ГнРГ в организме плода овцы [345], а аналог возбуждающей аминокислоты NMDA вызывает пульсирующую секрецию ЛГ при участии ГнРГ [346]. Возбуждающие аминокислоты, глутамат и аспартат, могут стимулировать генератор пульса ГнРГ непосредственно или косвенно. Обильное содержание глутамата отмечают в гипоталамусе, и он высвобождается из глутаматергических нейронов путем экзоцитоза в ходе АТФ- и кальцийзависимого процесса. ФСГ стимулирует синтез ингибина в яичниках и яичках плода у овец, и применение богатого ингибином экстракта приводит к подавлению секреции ФСГ, но не ЛГ, что указывает на функциональные возможности ФСГ-фетальной системы обратной связи со стороны ингибина [347]. Данные этих наблюдений подтверждают центральную роль этого процесса в регуляции работы ЦНС в гипоталамической единице синтеза гонадотропинов «ГнРГ–гипофиз».

НОВОРОЖДЕННЫЕ И ГРУДНЫЕ ДЕТИ [294]

Как у мальчиков, так и у девочек концентрация ФСГ и ЛГ плазмы пуповинной крови низкая, что связано с ингибирующим действием высокого содержания эстрогенов плаценты, однако в течение нескольких минут после рождения концентрация ЛГ в периферической крови быстро повышается (почти в 10 раз) у мальчиков, но не у девочек. В дальнейшем следует повышение концентрации тестостерона в сыворотке крови в первые 3 ч, которое сохраняется на протяжении 12 ч или дольше [294, 348]. После снижения количества циркулирующих стероидов плацентарного происхождения (особенно эстрогенов) в первые несколько дней после рождения возрастает сывороточная концентрация ФСГ и ЛГ, которая начинает носить пульсирующий характер

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

и характеризуется значительными колебаниями в первые несколько месяцев жизни. Амплитуда пульсовой волны ФСГ значительно выше у девочек и ассоциируется с более выраженным ответом ФСГ на ГнРГ на протяжении всего периода детства; у мальчиков более выражена амплитуда пульсов секреции ЛГ. Это существенное различие между полами также отмечают у агонадальных мальчиков и девочек грудного возраста, а также у резус-макак грудного возраста [294, 349, 350]. Половые различия отчасти могут быть связаны с действием тестостерона в организме плода мужского пола на развитие и функционирование гипоталамо-гипофизарного аппарата [102, 295].

Высокие концентрации гонадотропинов ассоциируются с пролиферацией клеток Сертоли и гоноцитов (и их трансформацией в сперматогонии) с формированием преходящей второй волны дифференцировки клеток Лейдига фетального типа и повышением уровня тестостерона в сыворотке крови у мальчиков грудного возраста в первые несколько месяцев после рождения, а также преходящим повышением содержания эстрадиола в 1-й год жизни и отчасти в 2-й год жизни у девочек [342]. У последних средняя концентрация ФСГ выше, чем у мальчиков, в первые годы жизни. Приблизительно к 6 мес у мальчиков и к 2–3 годам у девочек концентрация гонадотропинов в плазме крови снижается до низкого уровня, который сохраняется до наступления пубертата (у мальчиков раньше, чем у девочек) на протяжении ювенильной паузы.

Пульсирующая секреция гонадотропинов, выброс половых гормонов и ингибина в период от рождения до середины грудного возраста — постнатальный подъем или мини-пубертат грудного возраста — связаны с повышением амплитуды пульсовой волны ГнРГ и ассоциируется у мальчиков со следующими явлениями [295].

1. Повышение объема яичек (по результатам прямого измерения), связанное с удлинением семявыносящих канальцев (приблизительно в 6 раз за 1-й год жизни).
2. Быстрое увеличение популяции клеток Сертоли (которые образуют от 85 до 95% клеточной массы семявыносящих канальцев).
3. Высокая концентрация циркулирующего ингибина В (низкая при гонадотропном гипогонадизме).
4. Возрастание количества клеток Сертоли, включая постнатальную пролиферацию как детерминанту сперматогенеза.

Повышение содержания циркулирующего тестостерона у грудного ребенка мужского пола может приводить к формированию угрей на лице или даже угревидных очагов, а повышение содержания гонадотропинов — к транзиторному увеличению объема яичек, но эти изменения будут менее выражены. У детей с синдромом полной нечувствительности к андрогенам повышения уровня ЛГ и тестостерона не отмечают.

Для типичного маскулинного психосексуального развития не обязательно постнатальное повышение уровня гормонов. У пациентов с врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом, в том числе и с синдромом Кальманна, отмечают маскулинизацию головного мозга при терапии тестостероном в пубертатном периоде, несмотря на отсутствие подъема уровня гонадотропинов и тестостерона в грудном возрасте.

Транзиторный характер функционирования пульсового генератора ГнРГ в период от рождения до середины грудного возраста у мальчика может быть связан с формированием сперматогенной функции и способности к оплодотворению в дальнейшем [351, 352]. Клетки Сертоли и стволовые клетки пролиферируют на протяжении приблизительно 100 дней после рождения (отмечается митотическая активность и трансформация гоноцитов во взрослые темные сперматогонии — стволовые клетки сперматогенеза) с последующим снижением их количества в возрасте после 6 мес, главным образом связанным с апоптозом. Это происходит одновременно со снижением уровня гонадотропинов и тестостерона.

https://t.me/medicina_free

КОНТРОЛЬ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Созревание ЦНС зависит от действия генетических факторов и факторов окружающей среды, которые замедляют или ускоряют процесс полового созревания. Существует интригующая, но не подтвержденная гипотеза, что метаболический сигнал, связанный с композиционным составом тела, — важный фактор созревания или активации пульсового генератора ГнРГ в гипоталамусе, а не результат ранних гормональных перестроек и изменений внешних данных в период полового созревания у человека. В любом случае клинические и экспериментальные данные подтверждают, что факторы, влияющие на время наступления полового созревания, экспрессируются при регуляции ЦНС в начале пубертата [226, 294]. В организме человека эпифиз и мелатонин не оказывают значительного влияния на работу этой контрольной системы [294, 353].

Длительность и время наступления пубертата

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ КОНТРОЛЬ СО СТОРОНЫ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Поскольку контроль наступления полового созревания происходит на разных уровнях, складывается впечатление, что системный биологический подход перспективен для оценки комплексных компонентов данной системы при участии нервной и нейроэндокринной сети реакций. Судя по всему, в норме и при некоторых типах отклонений полового созревания имеет значение полигенный контроль. Несмотря на то, что увеличение пульсирующей секреции ГнРГ рассматривают наиболее часто, это изменение обусловлено балансом ингибирующих и возбуждающих факторов и происходит благодаря скоординированным изменениям транссинаптической и глиально-нейрональной связи, возрастания роли стимулирующих факторов (главным образом глутамата и кисспептина) и снижения действия ингибирующих факторов, главным образом посредством ГАМК-эргических нейронов (секретирующих ГАМК), опиоидергических нейронов и экспрессии MKRN3. Все это контролируется генной экспрессией. Клетки глии действуют на секрецию ГнРГ при участии сигнальной межклеточной системы, зависимой от фактора роста, которая координируется множеством не связанных друг с другом генов. Считают, что второй уровень генов контролирует межклеточное взаимодействие. Третий и наивысший уровни контроля осуществляются путем транскрипционной регуляции второстепенных генов другими более высокоуровневыми генами, которые поддерживают функционирование и интеграцию этой сети.

Активация высвобождения ГнРГ в пубертатном периоде происходит при участии многих различных клеточных фенотипов, а также внутриклеточных и межклеточных сигнальных молекул, которые контролируются высококоординированной и интерактивной регуляторной системой при участии более сотни генных продуктов. Предлагают использовать системный биологический подход для объяснения организации этих сложных сетей в иерархическом порядке [354]. Согласно этой теории, существуют регуляторы транскрипции, которые непосредственно экспрессируют второстепенные гены для того, чтобы обеспечить стабильность и координацию клеточных сетей, участвующих в контроле наступления пубертата. Считают, что эпигенетические механизмы, чувствительные к внешним воздействиям, таким как питание, или эндокринные факторы, нарушающие их работу, обеспечивают интеграцию ответа этих генетических сетей [355].

Хотя давно известно, что многочисленные гены (количественное или полигенное наследование) влияют на время наступления полового созревания (например, на рост), мы мало знаем о генетических локусах количественных признаков или о

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

том эффекте, который во взаимодействии генов указывает на данную парадигму комплексных признаков [356]. Считают, что генетические факторы обусловливают приблизительно 50–80% вариаций наступления нормального пубертата. Эти сложно наследуемые признаки изучены с помощью анализа сцепления (в котором показано, что локусы количественных признаков имеют отношение к возрасту наступления менархе), крупномасштабных ассоциативных исследований гаплотипа. Анализ родословных выявил относительный риск задержки наступления пубертата при наличии родственников с конституциональной задержкой пубертата в анамнезе по сравнению с теми, у кого таких данных не было. К примеру, для родственников первой степени риск задержки наступления пубертата на 2 SD составляет 4,8. Показано четкое генетическое влияние на время наступления полового созревания при таких моногенных нарушениях, как *KAL1, KISS, KISS1R* (*GRP54*), *MKRN3*, а также выявлены мутации и другие изменения, которые могут препятствовать наступлению пубертата или, наоборот, ускорять его (см. обсуждение ниже).

КОНТРОЛЬ ПИТАНИЯ И МЕТАБОЛИЗМА

Генетические особенности, которые определяют время наступления полового созревания и характер его протекания, связаны с воздействием факторов окружающей среды (например, социально-экономических факторов, питания, общего состояния здоровья, географического положения), действующих через ЦНС. Давно была высказана идея, что некоторые изменения метаболизма, влияющие на обмен энергии, могут оказать действие на лимитирующую роль ЦНС в наступлении пубертата и его развитии в связи с более ранним возрастом наступления менархе у девочек с умеренным ожирением, задержкой менархе при недостаточном питании и хронических заболеваниях, а также при высокоинтенсивных спортивных или балетных тренировках, при изменениях секреции гонадотропинов и развитии аменореи у девочек с нервной анорексией, произвольным снижением массы тела и тяжелыми физическими нагрузками.

В 1970-х годах были предложены показатели постоянной средней массы тела (48 кг) для начала пубертатного скачка в отношении массы, максимальной скорости ее прибавки и наступления менархе у здоровых девочек независимо от хронологического возраста. Эта концепция была противоречивой и подверглась критике, отчасти потому, что эмпирическая оценка и формулы, использованные для определения жировой массы, были недостаточно точными, и никакие прямые данные не подтверждали эту теорию [357]. В более позднем 5-летнем продольном исследовании с участием 469 девочек было показано, что наступление пубертата ассоциируется со сходными показателями процентной доли жира в организме, однако эти показатели соответствовали различному хронологическому возрасту [358]. Конституция тела за 2 года до наступления полового созревания оказывала умеренное воздействие на возраст пубертатного скачка роста, однако при более высокой жировой массе отмечено более быстрое прогрессирование полового созревания [359].

Открытие генов, кодирующих лептин, — фактор насыщения адипоцитов [360, 361] и его рецепторы [362] — показали взаимосвязь между массой жировой ткани, метаболизмом жиров и балансом энергии. Особое внимание уделяли потенциальной роли лептина в контроле над наступлением полового созревания. Это было связано с предположением о том, что лептин — необходимый, если не ключевой фактор запуска полового созревания. Однако высказывали и мнение, что он играет скорее вспомогательную роль. Лептин — хорошо изученный афферентный фактор насыщения в организме человека, он действует на гипоталамус, в том числе на ядра гипоталамуса, отвечающие за аппетит, и подавляет последний. Лептин влияет на содержание жиров в организме и таким образом на запасы энергии, а также играет важную роль в контроле над массой тела и метаболизмом.

https://t.me/medicina_free

У мышей линии ob/ob (у которых отсутствует лептин) и линии db/db (у которых отсутствуют рецепторы к лептину) отмечают ожирение и гипогонадотропный гипогонадизм, что подтверждает важную роль лептина в процессах репродукции. Гипогонадизм подвергается обратному развитию при применении рекомбинантного лептина у мышей с гипогонадизмом линии ob/ob и крыс с задержкой полового созревания, связанной с ограничениями в пище. Вместе с тем назначение лептина крысам с нормальным течением препубертатного периода не ускоряет наступление полового созревания. Достижение порогового уровня лептина — обязательный фактор начала полового созревания и его развития, но сам по себе лептин (как в случае назначения у здоровых грызунов) не является достаточным фактором для развития полового созревания. Он — один из нескольких «разрешающих» факторов [363].

Эксперименты на мышах показали, что лептин действует на ось гипоталамический ГнРГ/гипофизарный гонадотропин [364]. Хотя установлено, что рецепторы лептина (LepR) экспрессируются на иммортализованных клетках мышей, синтезирующих ГнРГ (GT1), рецепторы лептина не экспрессированы на нейронах ГнРГ *in vivo* [365]. Мыши с селективной делецией длинной (сигнальной) формы рецептора лептина проходят нормальное половое созревание и достигают фертильности. Нейроны Kiss1 экспрессируют рецептор к лептину (изоформа Ob-Rb), и было высказано предположение, что лептин оказывает влияние на наступление полового созревания и фертильности при участии комплекса Kiss1/Kiss1n. Мыши с селективной делецией рецептора лептина в нейронах Kiss1 нормально проходят этап полового созревания и достигают фертильности. Это служит значимым подтверждением того, что Kiss1-нейроны не участвуют в действии лептина на гипоталамическую ГнРГ-гипофизарную систему гонадотропинов [366, 367]. Рецептор лептина в большом количестве экспрессируется в премамиллярных нейронах желудочков мозга, которые синтезируют возбуждающий нейротрансмиттер глутамат, стимулирующий либо ГнРГ-нейроны, либо ГнРГ-конечные отделы в медианном возвышении или на обоих участках. Эти данные позволили отделить действие лептина на репродуктивную функцию и на питание (рис. 3.27).

В ходе развития резус-макак от препубертатного до пубертатного уровни лептина у самцов оставались одинаковыми. У резус-макак в возрасте 3–5 лет в препубертатном периоде, которые не получали пищи в течение 2 дней, применение лептина предотвращало снижение уровня гонадотропинов в плазме крови, которое выявляли у не получавших лечение животных. Постоянная инфузия лептина в латеральные желудочки самцов обезьян, лишенных гонад, не позволила вызвать увеличение содержания ГнРГ и секреции гонадотропинов [296].

Служит ли лептин периферическим соматическим триггером наступления полового созревания в отношении ЦНС или он играет «разрешающую» роль, сигнализирует гипоталамусу и генератору пульса ГнРГ о том, что запас энергии критический? В продольном исследовании уровня лептина в сыворотке крови у мальчиков и девочек в препубертатном и пубертатном периодах показано, что содержание лептина постепенно возрастает на протяжении препубертатного периода, при этом его содержание у мальчиков и девочек одинаково [368]. В пубертатном периоде концентрация лептина у девочек продолжает повышаться, в то время как у мальчиков средний уровень лептина достигает пика на 2-й стадии по Таннеру, а к 5-й стадии развития половых органов снижается до препубертатных значений [369]. Это снижение связано с действием тестостерона на секрецию лептина [370]. Масса жировой ткани, доля жира в организме и возраст коррелируют с уровнем лептина наряду с другими показателями [368–371]. Не выявлена корреляция между содержанием эстрадиола за 24 ч в сыворотке крови и концентрацией лептина у девочек без ожирения и с ожирением в препубертатном и раннем пубертатном периодах. Сывороточные уровни лептина возрастали после «пульсового» введения ГнРГ на протяжении 36 ч у детей с задержкой полового созревания, но этого не происходило после введения однократной

https://t.me/medicina_free

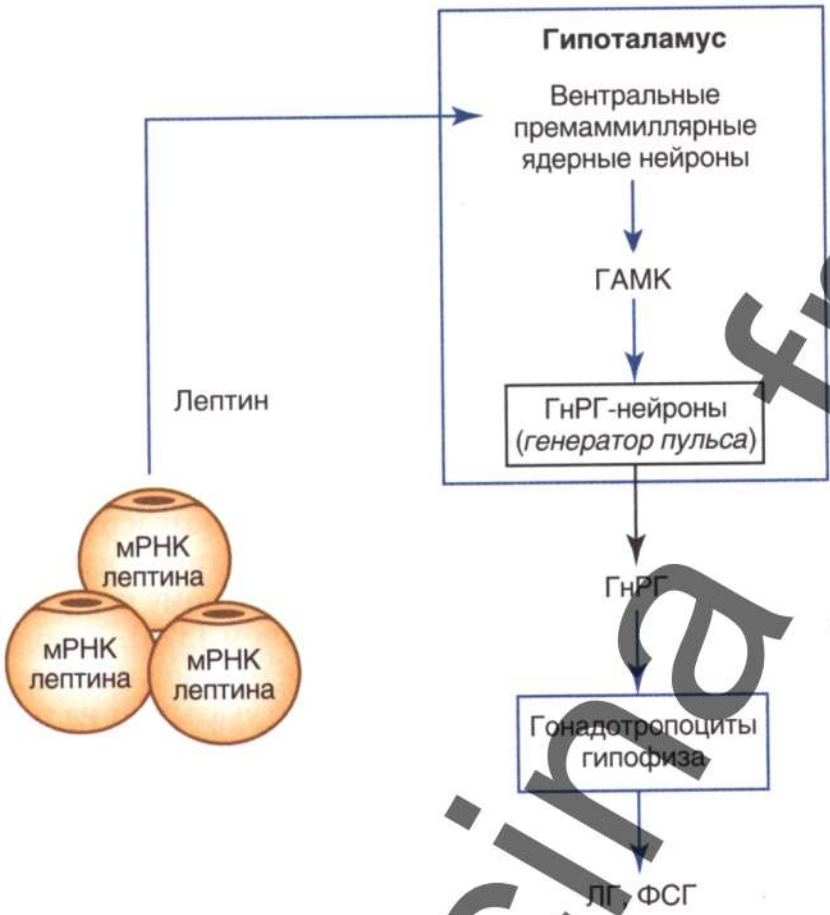


Рис. 3.27. Рецептор лептина образуется в премамиллярных нейронах желудочков. Лептин, секретируемый адипоцитами, вызывает высвобождение возбуждающего нейротрансмиттера глутамата из премамиллярных нейронов желудочков, что приводит к активации нейронов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ). Лептин выполняет функцию «разрешающего» фактора, а не триггера в отношении наступления полового созревания у человека. У грызунов лептин способствует развитию полового созревания и играет главную роль в начале полового созревания и нарушениях фертильности. Гипоталамический сигнальный путь, который обеспечивает регуляцию расходования энергии и поступление пищи при участии лептина, не зависит от действия лептина на репродуктивную функцию. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота; ГАМК — γ-аминомасляная кислота

дозы бусерелина — агониста ГнРГ, что указывает на тот факт, что лептин не является триггером пубертата, а, скорее, повышение пульсовой секреции ГнРГ в пубертатном периоде приводит к увеличению содержания лептина [372].

Лептин циркулирует как в свободной форме, так и в связанной с высокой молекулярной массой. Лептин-связывающая активность в сыворотке крови достигает максимального уровня в детском возрасте и снижается до относительно низких уровней в подростковом периоде. Высказывают мнение о том, что уровень свободного лептина имеет большее отношение к репродуктивному развитию, чем содержание общего лептина в циркуляции. Количество растворимых рецепторов лептина выше у мужчин, чем у женщин, и находится в обратной взаимосвязи с уровнем лептина на более поздних этапах развития у женщин [373]. Исследование 132 однояйцовых сестер-близнецов и 48 разнояйцовых сестер-близнецов показало увеличение содержания лептина в пубертатном периоде и снижение содержания растворимых рецепторов лептина между 1-й и 2-й стадиями, что ведет к повышению индекса содержания свободного лептина в период между 1-й и 2-й стадиями. Показано, что в большей степени наследуется содержание растворимого рецептора к лептину по сравнению с самим лептином [374], а также в значительной степени наследственные факторы влияют на содержание свободного ИФР-1. Не обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

гена лептина, рецептором лептина и КЗПС, однако наличие короткого аллеля лептина ассоциируется с более высокой массой тела, в то время как у людей с меньшей массой тела отмечены существенная задержка костного возраста и более высокая частота задержки полового созревания у родителей. У последней группы вероятность наличия короткого аллеля лептина была ниже [375].

Как и в случае с мышами линии ob/ob, у людей с гомозиготной мутацией гена лептина [376] и рецептора лептина [377] отмечают морбидное ожирение и выраженную задержку полового созревания в связи с наличием гипогонадотропного гипогонадизма. У мужчины в возрасте 23 лет с мутацией по типу стоп-кодона в гене, кодирующем лептин, в связи с гипогонадотропным гипогонадизмом не наступило половое созревание, а две женщины находились в препубертатном возрасте, и у одной из них менструации отсутствовали до 29 лет, после чего стали возникать нерегулярные эпизодические менструации, а у другой женщины в возрасте 36 лет начались регулярные менструации. У девочки в возрасте 9 лет с костным возрастом, соответствующим 13 годам, зарегистрированы врожденный дефицит лептина, снижение массы тела и высвобождение ЛГ, соответствующее раннему пубертатному периоду, в ответ на введение ГнРГ после лечения рекомбинантным лептином [378]. У родственницы этой девочки в возрасте 4 лет зафиксировано улучшение метаболизма после терапии лептином, но не было раннего полового созревания, что указывает на то обстоятельство, что действие лептина на половое созревание носит «разрешающий» характер.

У мальчиков с КЗПС средние уровни лептина ниже ожидаемых, и пубертатный период может наступать без повышения уровня циркулирующего лептина. У двух женщин с врожденным липоатрофическим диабетом (синдромом Берардинелли–Сейпа), при котором отсутствует подкожная и висцеральная жировая ткань, не было задержки наступления менархе, несмотря на выраженную гиполептинемию, и у одной из них родились трое детей с нормальным развитием [379]. Выраженный дефицит лептина вызывает гипогонадотропный гипогонадизм, что подтверждает необходимость наличия порогового уровня лептина и сохранность сигнального пути этого гормона для достижения полового созревания. Однако в повышении уровня лептина нет необходимости для запуска полового созревания. Таким образом, лептин служит «разрешающим» фактором (тоническим медиатором), а не триггером (фазным медиатором) в отношении наступления полового созревания у человека (табл. 3.12).

Таблица 3.12. Лептин и половое созревание: разрешающий сигнал, а не триггер начала полового созревания

Свидетельства в пользу триггерной функции
Врожденный дефицит лептина или врожденная устойчивость к лептину, связанная с мутациями, ассоциируются с задержкой полового созревания и дефицитом гонадотропинов. Это указывает на то обстоятельство, что фактическое отсутствие лептина или сигнала от лептина приводит к развитию тяжелого гипогонадотропного гипогонадизма
При врожденном дефиците лептина его применение ведет к снижению массы тела и высвобождению ЛГ у девочек в препубертатном периоде, что соответствует началу пубертатного периода
Свидетельства в пользу разрешающего сигнала
В начале полового созревания не происходит выраженного повышения уровня циркулирующего лептина
У девочек в препубертатном и раннем пубертатном периодах повышение содержания лептина не коррелирует с повышением уровня эстрадиола в сыворотке крови
При КЗРР увеличение уровня лептина в препубертатном периоде не является обязательным для начала полового созревания
При врожденном липоатрофическом диабете, несмотря на отсутствие подкожного и висцерального жира и, как следствие, наличия тяжелой гиполептинемии, половое созревание может наступать вовремя, и есть сообщения о способности к оплодотворению
Данные подтверждены в экспериментах на грызунах, овцах и приматах

Примечание. Из Grumbach M.M. The neuroendocrinology of human puberty revisited // Horm. Res. 2002. Vol. 57 (Suppl. 2). P. 2–14.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

По данным продольного исследования у мальчиков с повышением концентрации тестостерона в слюне в утреннее время отмечено относительно устойчивое соотношение основного обмена (базального уровня метаболизма) и LBM, но было показано повышение отношения базального уровня метаболизма к общему суточному расходу энергии. Возможно, существует скрытый энергозависимый процесс, связанный с увеличением скорости основного обмена в головном мозге, как вторичный феномен наступления полового созревания, но нельзя исключить и то, что центральное повышение базального уровня метаболизма служит сигналом к наступлению полового созревания.

Грелин не служит только естественным лигандом рецептора, стимулирующего секрецию ГР, но и сигналом стимуляции аппетита, содержание которого возрастает после пищевой депривации. Обычно существует отрицательная обратная связь содержания грелина с ИМТ. Применение грелина приводит к задержке полового созревания у крыс в связи с его действием на гонады и центральным действием, что объясняет связь между плохим питанием и снижением репродуктивного развития или репродуктивной функции [380].

Адипонектин — адипоцитокин, который синтезируется в жировых клетках и обладает антидиабетическим, антиатерогенным и противовоспалительным действием. Содержание адипонектина снижается у пациентов с ожирением и подавляется при повышении уровня тестостерона и ДГЭАС, а также снижается в ходе полового созревания у мужчин, но не меняется у женщин по мере увеличения стадии по Таннеру [381].

Резистин — адипоцитокин, который относится к семейству резистин-подобных, богатых цистеином молекул. Его содержание возрастает по мере полового созревания у мальчиков, и создается впечатление аналогичной динамики и у девочек, хотя в последнем случае данных меньше. Поскольку содержание резистина в сыворотке крови возрастало на модели мышей с ожирением, считают, что это вещество играет роль потенциального связывающего фактора между инсулинорезистентностью и развитием ожирения, однако сывороточное содержание резистина в большей степени коррелирует с половым созреванием, нежели с развитием резистентности к инсулину [382].

МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ

В ходе эволюции сформировались различные стратегии и адаптивные механизмы контроля полового созревания у различных видов [296, 350]. У грызунов важное влияние на ЦНС, секрецию гонадотропинов оказывают экстероцептивные факторы, такие как свет, запахи и феромоны. У животных с сезонным размножением (например, овец) критическое значение имеет длительность светового дня, и характер секреции гонадотропинов отличен от такового у животных без сезонного размножения. В то же время у самцов приматов выброс ЛГ зависит от действия эстрогенов.

У человека и приматов после этапа начального развития и функционирования плода отмечают резкое повышение секреции ЛГ и ФСГ в грудном возрасте. В дальнейшем, приблизительно в течение 10 лет, активность гипоталамического генератора пульса ГнРГ снижается (но не отсутствует). В результате гипофизарная ось гонадотропины/гонады находится в состоянии покоя, известного под названием «препубертатный период», или «ювенильная пауза» (табл. 3.13) [102, 294, 296, 350]. Затем происходит постепенное снижение ингибирующего действия и реактивации, главным образом в ночное время в позднем детском возрасте [294, 296, 350, 383], а в конечном счете повышение амплитуды пульсовой волны ГнРГ. Это отражается в прогрессирующем увеличении и изменении характера пульсовой секреции ЛГ, что отмечают по мере наступления полового созревания и в процессе его развития. Предложено два механизма, лежащих в основе ювенильной паузы [294, 383] (рис. 3.28).

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.13. Потенциальные компоненты врожденного ингибиторного механизма со стороны центральной нервной системы (ювенильной паузы)

I. Ингибиторные
А. Ингибиторные центральные пути нейротрансмиттеров-нейромодуляторов
1. ГАМК (главный ингибиторный фактор)
2. Эндогенные опиоидные пептиды
II. Стимуляторные
А. Стимуляторные центральные пути нейротрансмиттеров-нейромодуляторов
1. Возбуждающие аминокислоты
2. Кальций-мобилизирующие агонисты
3. Норадренергические
4. Допаминергические
5. Нейропептид Y
6. Оксид азота
7. Простагландины (простагландин E_2)
Б. Другие пептиды головного мозга
1. Нейротрофические и пептиды роста
2. Активин А
3. Эндотелин-1, -2, -3



Рис. 3.28. Двойные механизмы ограничения полового созревания при участии стероидзависимых и стероиднезависимых процессов в половых железах [то есть врожденные ингибиторные механизмы в центральной нервной системе (ЦНС)]. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МБГ — медиальные базальные ядра гипоталамуса. [С изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 1–68]

https://t.me/medicina_free

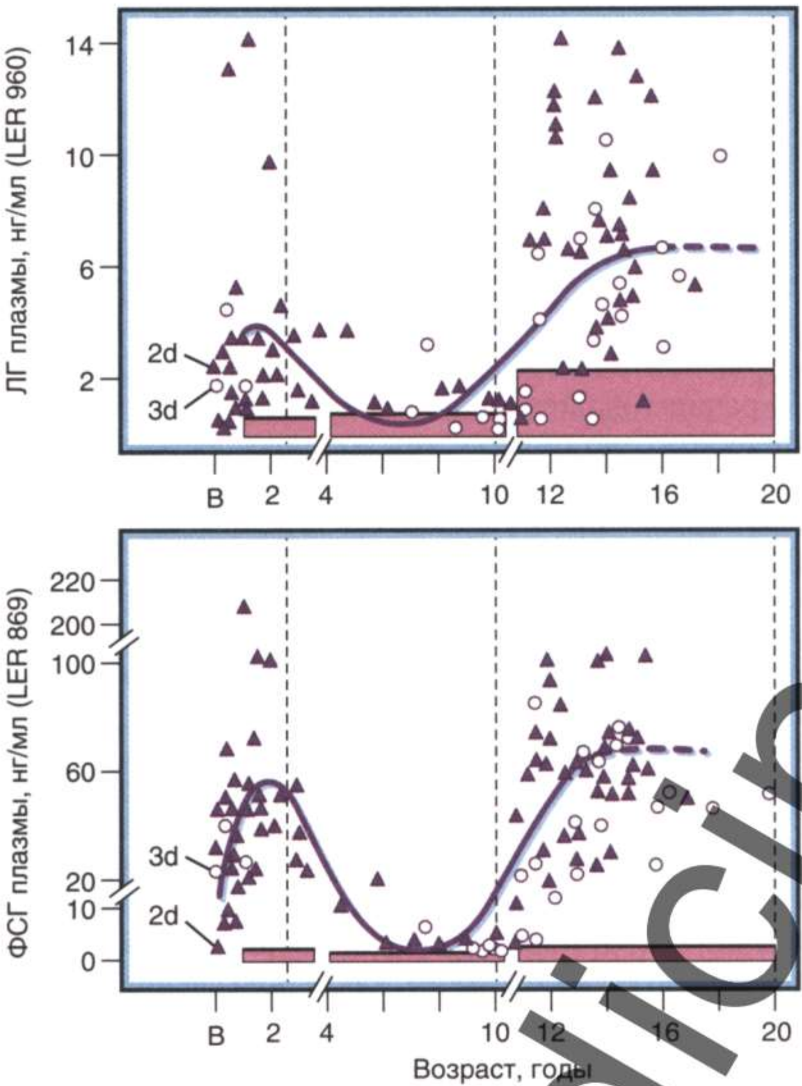
Стероидзависимый механизм отрицательной обратной связи в половых железах. Есть три линии доказательств существования отрицательной обратной связи у детей в препубертатном периоде [226, 294, 228, 295].

1. Гипофиз у детей в препубертатном периоде секретирует небольшое количество ФСГ и ЛГ, что указывает на низкий уровень активности гипоталамо-гипофизарно-гонадного комплекса.
2. У грудных младенцев и детей в препубертатном периоде, у которых отсутствуют гонады (например, при СТ), секреция ФСГ и в меньшей степени ЛГ увеличена (по сравнению со здоровыми детьми того же возраста), то есть даже низкие уровни гормонов, секретируемые в норме половыми железами в препубертатный период, вызывают ингибирование секреции гонадотропинов посредством чувствительного, функционального, тонического механизма отрицательно обратной связи [226, 294, 383] (рис. 3.29).
3. Низкий уровень секреции гонадотропинов у детей еще больше подавляется при назначении небольшого количества половых стероидных гормонов, что подтверждает высокую чувствительность (приблизительно в 6–15 раз превышающую чувствительность у взрослых) гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси в отношении секреции гонадотропинов к механизму обратной связи при участии половых стероидных гормонов [228, 295].

Механизм обратной связи, независимый от половых стероидных гормонов (врожденный). Двухфазный характер с базальной или ГнРГ-индуцированной секрецией ФСГ и ЛГ в возрасте от грудного до взрослого сходен у здоровых людей и пациентов, лишенных гонад, однако у агонадных пациентов концентрация гонадотропинов выше, за исключением минимального уровня в середине детского возраста [355, 356, 383]. Высокие концентрации ФСГ и ЛГ в плазме у агонадных детей в период между грудным возрастом и приблизительно 4 годами, как и повышение резерва гонадотропинов, отражают отсутствие ингибирующего действия половых стероидных гормонов (см. рис. 3.29) на гипоталамо-гипофизарную систему за счет низкого содержания половых стероидных гормонов в плазме [294, 295]. Однако выраженное снижение секреции гонадотропинов в возрасте от 4 до 11 лет подтверждает наличие ингибирующего механизма в ЦНС, который ограничивает генератор пульса ГнРГ в гипоталамусе независимо от секреции половых стероидных гормонов. Снижение гонадотропинов у агонадных детей нельзя связать с отрицательной обратной связью с половыми стероидными гормонами (поскольку у этих детей гонады не функционируют), оно также не связано с повышением секреции стероидов надпочечниками, поскольку их концентрации низкие, и подавление надпочечников экзогенными кортикостероидами не влияет на концентрацию циркулирующих гонадотропинов [294, 295]. Создается впечатление, что стероиднезависимый механизм ингибирования ЦНС, который приводит к подавлению генератора пульса ГнРГ в гипоталамусе, — доминантный фактор, ограничивающий половое созревание в возрасте от 4 до 11 лет [294, 295, 357, 384], а постепенное снижение этого ингибирующего механизма ЦНС приводит к реактивации генератора пульса ГнРГ в пубертате.

Взаимодействие механизма обратной связи и врожденного ингибиторного механизма со стороны ЦНС. Похоже, что механизм отрицательной обратной связи и врожденный ингибиторный механизм ЦНС взаимодействуют друг с другом с целью подавления начала пубертата (см. рис. 3.29). В первые 2–3 года жизни преобладает механизм отрицательной обратной связи за счет половых стероидных гормонов, но, начиная приблизительно с 3 лет, ведущую роль играет врожденный ингибиторный механизм ЦНС, который продолжает выполнять эту функцию на протяжении всей ювенильной паузы, о чем свидетельствует снижение уровней ЛГ и ФСГ в возрасте от 3 до 10 лет даже при отсутствии функционирующих гонад. Механизм отрицательной обратной связи действует на протяжении ювенильной паузы, в этом возрасте у аго-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



		Ювенильная пауза	
Отрицательная обратная связь со стороны половых стероидных гормонов	3+ доминантный	±→1+	3+ доминантный
Ингибирование со стороны ЦНС	?	3+ доминантный	±→?

Рис. 3.29. Взаимодействие механизмов отрицательной обратной связи и врожденного ингибиторного механизма центральной нервной системы (ЦНС) в ограничении развития полового созревания, экстраполированное на основании характера изменения концентрации фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов у грудных детей, агонадальных детей и подростков. *Треугольники* обозначают пациентов с кариотипом 45,X. *Кружки* обозначают пациентов с синдромом Тернера с мозаичной X-хромосомой или структурными отклонениями X-хромосомы либо с обоими вариантами отклонений. Обратите внимание на значения для детей 2- и 3-дневного возраста. *Сплошная линия* показывает наиболее подходящую линию регрессии. *Затененная область* указывает на среднее содержание в плазме крови у здоровых женщин. Для перевода значений ФСГ в МЕ/л нужно цифру умножить на 8,4. На протяжении первых 3 лет жизни механизм отрицательной обратной связи, чувствительный к половым стероидным гормонам, играет ключевую роль в ограничении секреции гонадотропинов, на что указывают высокие концентрации гонадотропинов в этой возрастной группе при отсутствии гонад (и обратной связи с половыми стероидными гормонами). Обратная роль врожденного ингибирующего механизма ЦНС в этой возрастной категории маловероятна, поскольку при отсутствии функционирующих гонад уровень гонадотропинов повышается до сопоставимого с уровнем при кастрации. В возрасте от 4 до 6 лет врожденный ингибирующий механизм ЦНС преобладает, на что указывает снижение концентрации ФСГ и ЛГ при отсутствии гонад. Даже в этой возрастной группе у агонадных детей усиленный ответ гонадотропинов, вызванный гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГнРГ), и несколько повышенная средняя их базальная концентрация подтверждают наличие такой роли отрицательной обратной связи с половыми стероидами в отношении подавления секреции гонадотропинов в период ювенильной паузы. Однако второе носит, скорее, вспомогательный характер. Исследователи предположили, что врожденный ингибирующий механизм ЦНС подавляет функционирование генератора пульса ГнРГ. После 10 лет центральное влияние постепенно снижается, происходит реактивация генератора пульса ГнРГ. Механизм отрицательной обратной связи с половыми гормонами с заданной точкой равновесия по взрослому типу, а также ингибин играют ведущую роль в регулировании работы генератора пульса ГнРГ и гипофизарной системы выделения гонадотропинов. Для перевода в международные единицы см. рис. 3.19. [С изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 1–68; а также Conte F.A., Grumbach M.M., Kaplan S.L. A diphasic pattern of gonadotropin secretion in patients with the syndrome of gonadal dysgenesis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975. Vol. 40. P. 670–674. Copyright by The Endocrine Society]

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

надальных пациентов отмечают повышенный средний уровень ФСГ по сравнению со здоровыми детьми в препубертатном периоде, а также повышенное содержание ФСГ и ЛГ в ответ на применение ГнРГ [355, 356, 383]. По мере достижения полового созревания ингибиторный механизм ЦНС постепенно снижается сначала в ночное время, и генератор пульса ГнРГ в гипоталамусе становится менее чувствительным к отрицательной обратной связи со стороны половых стероидных гормонов (см. рис. 3.29) [294, 295]. После начала пубертата доминантным механизмом ограничения секреции гонадотропинов становится механизм отрицательной обратной связи с половыми стероидными гормонами (наряду с ингибином), на что указывает повышение концентрации гонадотропинов, характерное для подростков с выраженным первичным гипогонадизмом [296]. Происхождение этого двойного механизма ограничения в подростковом возрасте представлено на рис. 3.29.

Потенциальные компоненты врожденного ингибиторного механизма со стороны ЦНС. Врожденный ингибиторный механизм ЦНС долго оставался неясным [350]. У резус-макак, несмотря на подавление генератора пульса ГнРГ на протяжении ювенильной паузы, содержание ГнРГ в гипоталамусе и мРНК ГнРГ на протяжении этой фазы соответствует таковому у грудного ребенка или взрослой обезьяны. Низкие амплитуды пульсов ЛГ и ФСГ определяют с помощью чувствительных и специфичных иммунорадиометрических анализов в ювенильной паузе, они указывают на низкую активность генератора пульса ГнРГ [298, 350]. Конец ювенильной паузы характеризуется повышением амплитуды пульса ЛГ, который наиболее выражен вскоре после отхода ко сну.

Данные по детям с ППС, ассоциированным с опухолями задней части гипоталамуса (обычно пилоидной астроцитомой), облучением ЦНС, патологией срединных структур ЦНС, например септооптической дисплазией с дефицитом одного или нескольких гормонов гипофиза, или с другими очагами в ЦНС, подтверждают роль нейрального ингибирующего компонента, который расположен в задней части гипоталамуса или оказывает свое действие через заднюю часть гипоталамуса. Эти очаги поражают проводящие пути нервной системы, которые ингибируют генератор пульса ГнРГ гипоталамуса, что приводит к прекращению его ингибирования и активации, а в последующем к центральному ППС [294]. Так, например, арахноидальная киста, расположенная над турецким седлом, может вызывать развитие ППС путем сдавления и искривления гипоталамуса [294], однако гормональные и физические характеристики пубертата регрессируют после декомпрессии кисты, потому что восстанавливается ингибирующий механизм задней доли гипофиза (рис. 3.30). Возможно индуцирование ППС у молодых самок резус-макак при возникновении очагов в задней части гипоталамуса. Наличие таких очагов приводит к снижению возраста полового созревания, увеличению секреции ЛГ и времени до первой положительной обратной связи со стороны эстрогенов [350].

ГнРГ-секретирующая гипоталамическая гамартома — гетеротипическая масса нервной ткани, содержащая нейроны, секретирующие ГнРГ, в области бугра серого вещества или дна III желудочка, может вызывать ППС [385, 386]. Секретирующие ГнРГ нейроны в составе гамартомы прикрепляются аксонными волокнами к медианному возвышению и вызывают пульсовую секрецию ГнРГ. Мы рассматриваем гипоталамическую гамартому как эктопический генератор пульса ГнРГ, который функционирует независимо от ингибирующего механизма ЦНС, в норме приостанавливающего действие гипоталамического генератора пульса ГнРГ (рис. 3.31) [294, 386]. Можно провести аналогию между ГнРГ-секретирующей гипоталамической гамартомой и восстановлением фертильности у мышей линии hyp/hyg (ГнРГ-дефицитных гипогонадных мышей) при трансплантации тканей гипоталамуса зародыша или новорожденной мыши в III желудочек. Некоторые редкие крупные гипоталамические гамартомы, которые вызывают ППС, содержат трансформирующий фактор роста α —

https://t.me/medicina_free

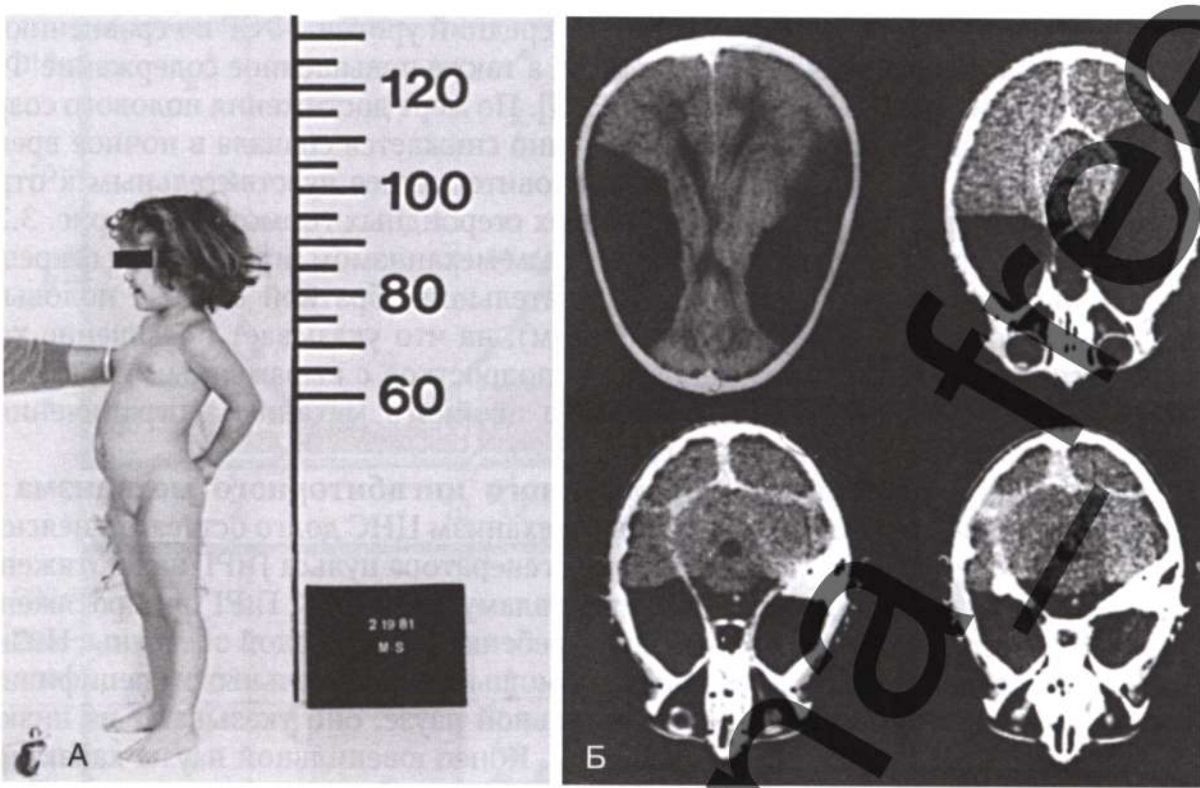


Рис. 3.30. А — истинное преждевременное половое созревание у девочки в возрасте 2,75 года связано с формированием крупной двусторонней врожденной кисты арахноидальной оболочки, расположенной над турецким седлом. Признаки преждевременного полового созревания возникли на протяжении предшествующего года. Окружность головы составляла +5 стандартных отклонений по сравнению со средним значением для данного возраста, присутствовали выступающие лобные бугры. Молочные железы соответствуют 3-й степени по Таннеру. Концентрация эстрадиола в сыворотке крови составляет 26 пг/мл, эстрона — 38 пг/мл, дегидроэпиандростерона сульфата — менее 3 мкг/дл. Концентрация лютеинизирующего гормона в сыворотке крови возросла с 1,4 до 8,7 нг/мл (LER-960*) после внутривенного введения гонадотропин-рилизинг-гормона, что соответствует ответу в пубертатном периоде. Костный возраст составил 3,5 года. При ультразвуковом исследовании органов таза выявлены матка и яичники, соответствующие пубертатным размерам. Для перевода единиц значении эстрона в пикомоли на литр нужно умножить цифру на 3,699. Для перевода значений дегидроэпиандростерона сульфата в микромоль на литр нужно умножить цифру на 0,02714. Для других переводов см. рис. 3.19. Б — компьютерная томография головного мозга выявила накопление жидкости низкой плотности в средней черепной ямке, истончение коры и выраженную компрессию латерального и III желудочков.

фактор роста астроглиального происхождения. При этом секреция ГнРГ происходит лишь в нескольких нейронах или не происходит, что повышает вероятность того, что секреция трансформирующего фактора роста α может напрямую или косвенно стимулировать высвобождение ГнРГ.

Недавние сообщения о семьях с ППС, ассоциированным с мутациями гена *MKRN3* с утратой функции, привели к появлению гипотезы о существования «тормоза» со стороны ЦНС, который бывает врожденным и ограничивает процесс полового созревания [387, 388]. Ген *MKRN3* — импринтинговый, поскольку материнский аллель метилируется и подавляется в норме, а функционирует только ген, полученный от отца. При мутации в гене *MKRN3,* полученном от отца, ситуация изменяется. *MKRN3* кодирует пальцевой белок макоринового кольца, который участвует в убиквитинировании и работе сигнальной системы клетки, и экспрессируется в дугообразном ядре, где находятся остальные гены, участвующие в половом созревании. Содержание *MKRN3* у мышей уменьшается одновременно с повышением содержания KISS и нейрокинина В, которые стимулируют половое созревание. В настоящее время у 22 пациентов с ППС из 13 мультиплексных семей описано 10 различных мутаций *MKRN3* с

* Обозначение использованного стандарта в тест-системе. (*Примеч. ред.*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

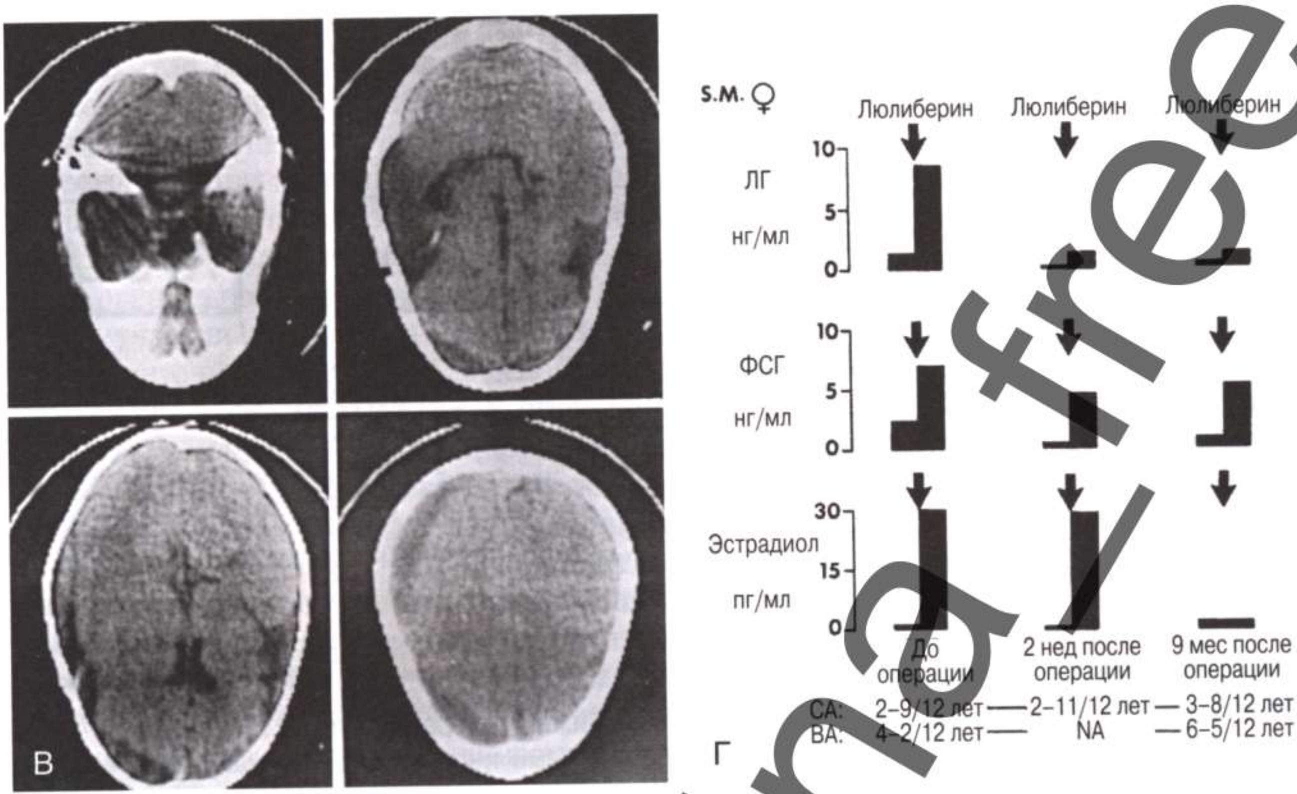


Рис. 3.30 (*Окончание*). В — компьютерная томограмма головного мозга через 8 мес после декомпрессии арахноидальной кисты и формирования связи между кистой и базальными цистернами цереброспинальной жидкости, а также цистоперитонеального шунта. Обратите внимание на значительное уменьшение объема жидкости и рост коры головного мозга. Г — базальные и пиковые концентрации лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов после применения гонадотропин-рилизинг-гормона и значения сывороточного эстрадиола после хирургической декомпрессии, а также через 2 нед и 9 мес после хирургической декомпрессии арахноидальной кисты. Обратите внимание на препубертатный характер ответа со стороны ЛГ на введение гонадотропин-рилизинг-гормона и снижение сывороточного уровня эстрадиола через 9 мес после хирургического вмешательства. Костный возраст возрастал на 3 года на протяжении 11 мес терапии, однако скорость взросления вернулась к норме. У девочки сохранялось препубертатное состояние на протяжении всего периода наблюдения. ВА — костный возраст; СА — хронологический возраст; SD — стандартное отклонение. [Из Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 1–68]

утратой функций, в том числе 8 дефектов, связанных со сдвигом рамки считывания, 3 миссенс-мутации и 1 нонсенс-мутация [389] (см. рис. 3.24, Б).

В контроле работы гипоталамического генератора пульса ГнРГ участвуют норадренергические, дофаминергические, серотонинергические и опиоидергические механизмы; ингибиторные нейротрансмиттеры (например, ГАМК); стимулирующие аминокислоты (например, глутаминовая и аспарагиновая кислоты); нитрергические трансмиттеры; другие пептиды головного мозга, включая нейротрофические факторы и факторы роста, а также кортикотропин-рилизинг-гормон (см. табл. 3.13). Мелатонин не служит ключевым фактором, ограничивающим активность генератора пульса у приматов, так же как и эндогенные опиоидные пептиды [294, 296, 346].

Генератор пульса ГнРГ ингибируется ГАМК (основным ингибиторным нейротрансмиттером в головном мозге приматов) и ГАМК-эргическими нейронами в период препубертата, однако экзогенное введение ГАМК в препубертатном периоде неэффективно в связи с высоким локальным эндогенным уровнем ГАМК [297] (рис. 3.32) [298]. Две формы декарбоксилазы глутаминовой кислоты (GAD — от англ. *glutamic acid decarboxylase*: GAD65 и GAD67) — фермента, который катализирует превращение

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

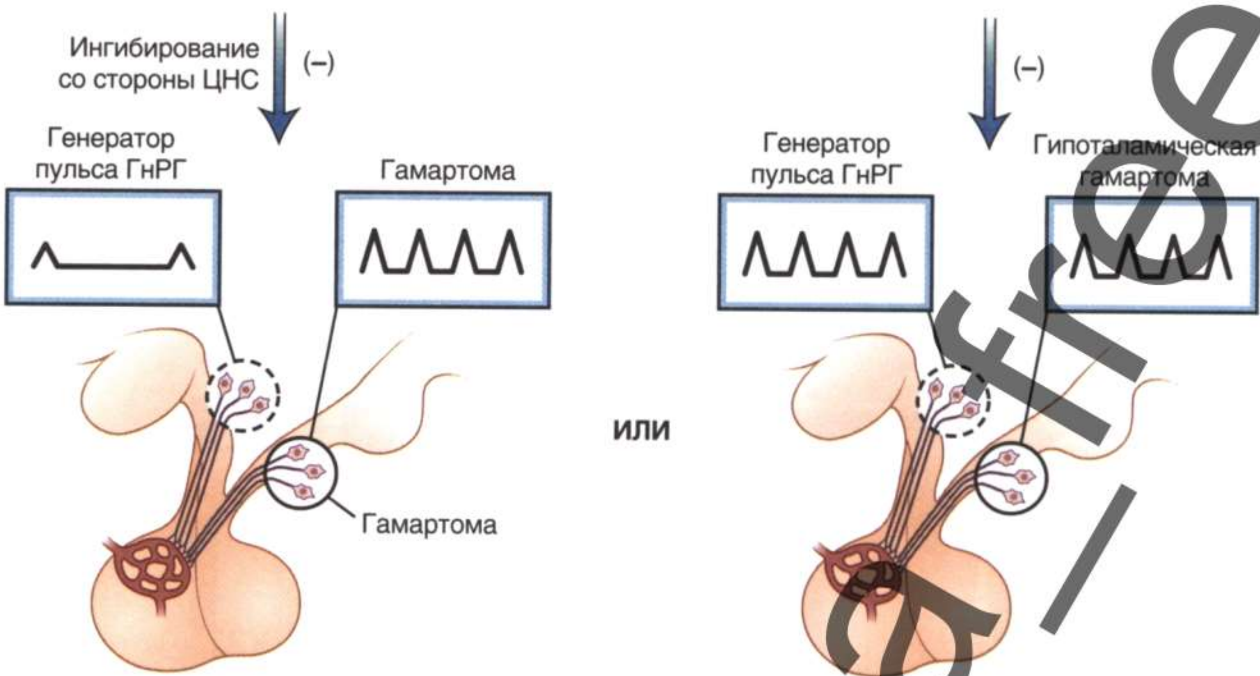


Рис. 3.31. Гипоталамическая гамартома как эктопический генератор пульса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), на который не действует врожденный ингибирующий механизм со стороны центральной нервной системы (ЦНС), что приводит к формированию истинного преждевременного полового созревания. Предложено два возможных механизма развития. *Левый* — нейроны, секретирующие ГнРГ в составе гамартомы, функционируют как генератор пульса ГнРГ без активации нормально расположенного генератора пульса ГнРГ, который подавлен. *Правый* — гамартома действует как эктопический генератор пульса ГнРГ, однако взаимодействует с нормально расположенным гипоталамическим генератором пульса ГнРГ и активирует его (возможно, путем аксонных связей или за счет действия самого ГнРГ), в дальнейшем происходит его синхронное функционирование с гамартомой

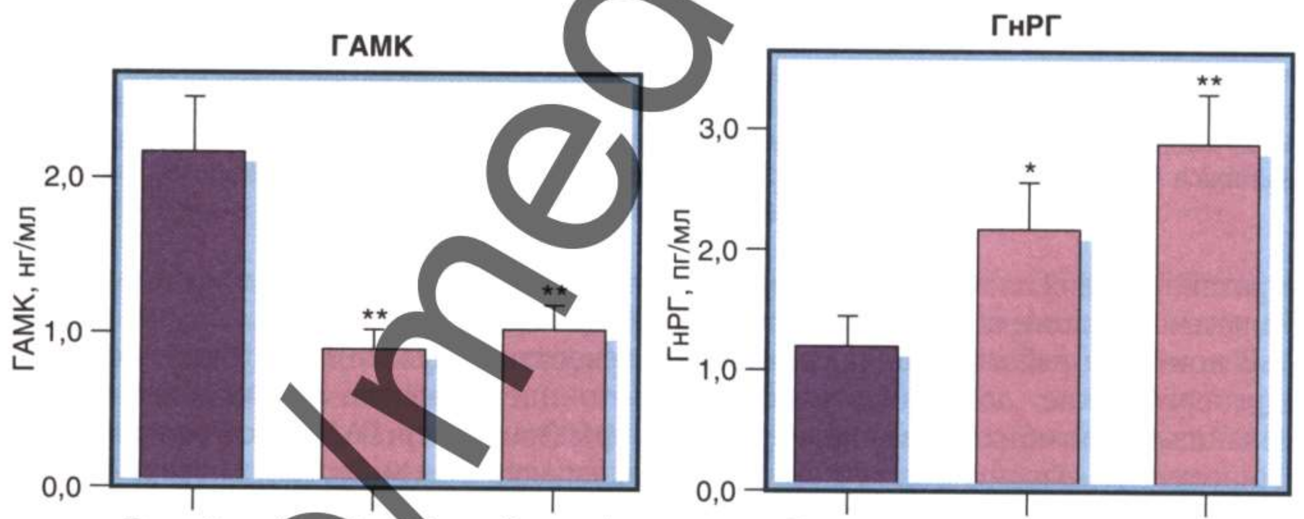


Рис. 3.32. Выраженные изменения высвобождения γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) и гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в препубертатный и пубертатный периоды у резус-макак по данным анализа 10-минутного перфузата ножек медианного возвышения. Многочисленные образцы были получены после каждого животного. Среднее значение ± стандартная ошибка среднего; ** — $p < 0{,}01$; * — $p < 0{,}05$ по сравнению с обезьянами в препубертатном периоде. [Из Mitsushima D., Hei D.L., Terasawa E. γ-Aminobutyric acid is an inhibitory neurotransmitter restricting the release of luteinizing hormone-releasing hormone before the onset of puberty // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91. P. 395–399]

https://t.me/medicina_free

глутамата в ГАМК, — присутствуют в медиобазальных ядрах гипоталамуса, то есть участках, где расположен генератор пульса ГнРГ. Инфузия антисмысловых олигодезоксинуклеотидов для мРНК GAD67 и GAD65 в медианное возвышение обезьян в препубертатном периоде вызывает выраженное повышение высвобождения ГнРГ, в то время как при введении нонсенс-опосредованных D-олигонуклеотидов такого не происходит. Эти исследования подтверждают роль повышения содержания ГАМК, синтезируемой вставочными нейронами в качестве врожденного ингибитора ЦНС на этапе ювенильной паузы.

При участии рецепторов ГАМК-А и ГАМК-В сама ГАМК действует на секрецию ГнРГ в клеточной линии ГнРГ-высвобождающих нейронов мышей линейки GT1. При стимуляции рецепторов ГАМК-В происходит ингибирование секреции кисспептина у взрослых мышей [390]. И напротив, длительное повторное введение ингибитора ГАМК бикукуллина в основание III желудочка обезьян в препубертатном периоде вызывает преждевременное наступление менархе и первой овуляции [297]. Хотя ГАМК играет ингибирующую функцию в головном мозге молодых и взрослых мышей, она оказывает раннее возбуждающее действие на развитие головного мозга в постнатальном периоде [391]. Переход от преобладания механизма отрицательной обратной связи на основе действия половых гормонов в грудном и раннем детском возрасте к доминированию врожденного ингибирующего механизма со стороны ЦНС может ассоциироваться с переходом синаптической ГАМК-эргической передачи от возбуждающего к ингибирующему действию.

Наступление пубертата у резус-макак характеризуется снижением ГАМК-эргического (и, возможно, ассоциированным с нейропептидом Y) ингибирования гипоталамического генератора пульса ГнРГ и повышенным высвобождением глутамата [298] — основного нейротрансмиттера возбуждающих аминокислот в гипоталамусе [297]. Чувствительность к стимулирующему глутаматергическому вкладу в работу генератора пульса ГнРГ существенно возрастает после наступления пубертата, но именно снижение ГАМК-эргического ингибирования становится критическим фактором прекращения ингибирования со стороны генератора пульса ГнРГ [298].

Специалисты постоянно задавались вопросом о том, каким образом однократный центральный сигнал может активировать ГнРГ-нейроны, стимулировать высвобождение ЛГ, наступление овуляции, одновременной супрессии ГАМК и стимуляции высвобождения глутамата, которые соединяются в антеровентральном перивентрикулярном ядре. Большинство нейронов в этом ядре у самок крыс экспрессирует и везикулярный транспортер глутамата 2 — маркер гипоталамических глутаматергических нейронов, и транспортер декарбоксилазы глутаминовой кислоты и везикулярной ГАМК — маркеры ГАМК-эргических нейронов. Эти нейроны, обладающие двойным фенотипом, в 2 раза чаще встречаются у женщин по сравнению с мужчинами и у самок по сравнению с самцами, служат основными мишенями Е2-связывающих участков в данном регионе [392]. Более того, синаптические терминалы, обладающие двойным фенотипом, связывают ГнРГ-нейроны, в момент слияния уменьшается количество везикул, содержащих транспортер везикулярной ГАМК, а число везикул, содержащих везикулярный транспортер глутамата 2, в этих участках возрастает. Нейроны с двойным фенотипом ГАМК/глутамат могут быть центральными передатчиками гормональных и нервных импульсов к ГнРГ-нейронам, что приводит к одновременному снижению содержания ГАМК и повышению уровня глутамата.

NELL2 — белок, содержащий повторные последовательности аминокислот по типу эпидермального фактора роста, селективно экспрессируется в глутаматергических нейронах, содержащих везикулярный транспортер глутамата 1, а также экспрессирующих везикулярный транспортер глутамата 2 в головном мозге у грызунов в постнатальный период. Избыток информационной РНК в NELL2 отмечают в медиальных базальных ядрах гипоталамуса у самок крыс. Он достигает пиковых значений в

https://t.me/medicina_free

конце ювенильной паузы и снижается в пубертатном периоде, при этом наименьшие изменения отмечают в предзрительной области. Интравентрикулярное введение антисмысловых олигодезоксинуклеотидов к NELL2 снижает высвобождение ГнРГ из медиальных базальных ядер гипоталамуса и замедляет наступление полового созревания у самок. Таким образом, NELL2 играет важную роль в глутаматзависимых процессах нейроэндокринной регуляции пубертата [393].

Возбуждающий NMDA стимулирует высвобождение ЛГ у новорожденных и взрослых крыс, эмбрионов овец, а также у резус-макак в препубертатном и взрослом возрасте. Его рецепторы широко распределены в ЦНС, в том числе в гипоталамусе. Вызванная NMDA секреция ГнРГ из гипоталамуса крыс показана на клеточной линии ГнРГ-нейронов и стимулирует генератор пульса ГнРГ в эмбрионе овец, но не оказывает прямого действия на гонадотропоциты гипофиза [293, 346, 350, 394].

Иммортализованные ГнРГ-нейроны содержат инотропные рецепторы NMDA, которые участвуют в высвобождении ГнРГ [367]. У самцов резус-макак в препубертатном периоде можно добиться развития пубертата при повторных внутривенных введениях NMDA. У самок резус-макак в препубертатном и пубертатном периодах при центральном и периферическом введении NMDA стимулируется высвобождение ГнРГ [395].

Высказано предположение, что нейропептид Y — компонент центрального механизма ограничения полового созревания у самцов резус-макак. Небольшое исследование у девочек показало повышение концентрации нейропептида Y при КЗПС по сравнению с девочками с нормальным половым созреванием, что подтверждает наличие такой взаимосвязи [296, 396].

Эти данные подтверждают, что нейросекреторные ГнРГ-нейроны гипоталамуса не являются фактором, ограничивающим половое созревание, как это происходит в случае генератора пульса ГнРГ. Передние доли гипофиза, гонады и органы-мишени половых стероидных гормонов функционально интактны в организме эмбриона и в препубертатном периоде и могут быть активированы при воздействии соответствующих стимулов. Действие ЦНС, ограничивающее половое созревание, находится выше автоматизированных нейросекреторных ГнРГ-нейронов гипоталамуса. На рис. 3.13 отмечено различие прямого и непрямого действия ГАМК-ингибирующих и возбуждающих аминокислотных стимулирующих нейротрансмиттеров (представленных NMDA и другими рецепторами глутамата) на высвобождение ГнРГ. У приматов нейрональная сеть ГАМК в гипоталамусе представляется основным компонентом врожденного ингибирующего механизма со стороны ЦНС в период ювенильной паузы.

ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЮТЕИНИЗИРУЮЩЕГО ГОРМОНА ВО ВРЕМЯ СНА И НАСТУПЛЕНИЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

По данным радиоиммунного анализа, можно продемонстрировать суточные ритмы сывороточных ЛГ, ФСГ и тестостерона у девочек низкого роста при нормальном в остальном развитии в возрасте 5–6 лет, что указывает на то обстоятельство, что подготовка к изменениям, связанным с пубертатом, начинается задолго до появления физических признаков и классических эндокринных маркеров пубертата [222, 294]. Хотя у взрослых мужчин и женщин на протяжении основных фаз менструального цикла различия по амплитуде и частоте пульса секреции ЛГ на протяжении суток минимальны, в раннем пубертатном периоде и в середине пубертата отмечают выраженные различия в секреции ЛГ, связанные со сном. Только в позднем пубертатном периоде регистрируют эпизоды выраженной секреции ЛГ в дневное время, но они по-прежнему остаются менее значимыми по сравнению с фазой сна, когда достигается уровень, соответствующий взрослому. Усиленное высвобождение ЛГ в период сна приводит к повышению концентрации тестостерона в плазме крови

https://t.me/medicina_free

в ночное время у мальчиков, детей с ППС, детей с врожденной гипоплазией надпочечников, получавших глюкокортикоиды, которые старше в отношении костного возраста и у которых раньше наступает истинное половое созревание. Также такой эффект отмечен у агонадальных пациентов в пубертатном периоде, что указывает на независимость этих изменений от функций гонад. Существенно повышается экскреция ЛГ с мочой у детей в препубертатном периоде в ночное время по сравнению с дневным.

Усиленную во время сна секрецию ЛГ можно рассматривать как феномен созревания, связанный с изменениями в ЦНС и гипоталамическими ограничениями в отношении высвобождения ГнРГ. Эпизодическое высвобождение гонадотропинов подавляется действием антител к ГнРГ, а также при назначении стероидных гормонов половых желез или определенных катехоламинергических агонистов и антагонистов, усиливается при применении антагониста опиоидных рецепторов налоксона. Этот препарат не изменяет опосредованную тестостероном супрессию ЛГ, а также действие тестостерона на пульсовую секрецию ЛГ у мальчиков в период от раннего подросткового возраста до его середины. Мы предположили, что повышение эндогенной секреции ГнРГ в пубертатном периоде оказывает прайминг-эффект на гонадотропоциты и приводит к повышению чувствительности гипофиза к действию эндогенного или экзогенного ГнРГ [226]. У обезьян отмечены выраженное увеличение амплитуды пульсовой секреции и менее выраженное увеличение частоты секреции в период от препубертата до достижения пубертата [296, 297]. Ассоциированное со сном высвобождение ЛГ в перипубертатный период коррелирует с повышением чувствительности гонадотропоцитов гипофиза к применению ГнРГ в перипубертатном и пубертатном периодах и служит признаком того, что генератор пульсовой секреции ГнРГ в гипоталамусе подавляется в меньшей степени в период сна, даже у детей в препубертатном периоде.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ГИПОФИЗА И ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ К ТРОПНОЙ СТИМУЛЯЦИИ

Проводят непрямую и качественную оценку эндогенной секреции ГнРГ путем определения характера пульсовой волны секреции ЛГ и ответа со стороны гонадотропинов на экзогенное введение ГнРГ на различных этапах [388], а также при расстройствах гипоталамо-гипофизарной гонадной системы. У детей в препубертатном периоде после завершения периода грудного вскармливания высвобождение ЛГ после назначения ГнРГ выражено минимально, возрастает в перипубертатном и пубертатном периодах (рис. 3.33) и сохраняется повышенным у взрослых (в зависимости от фазы менструального цикла у женщин) [226]. Эти результаты подтверждают концепцию о том, что препубертатная стадия развития характеризуется функциональным дефицитом ГнРГ. Высвобождение ФСГ после назначения ГнРГ у мальчиков в препубертатном, пубертатном периодах и у взрослых мужчин сопоставимо, что указывает на сходную чувствительность гипофиза к воздействию ГнРГ, однако у женщин ФСГ высвобождается в большем количестве, чем у мужчин, на всех этапах полового созревания. После применения ГнРГ у мужчин и женщин в периоды от препубертатного до пубертатного отмечают выраженное изменение соотношения ФСГ/ЛГ (см. рис. 3.33).

Эти данные предполагают наличие выраженного изменения чувствительности гипофиза к ГнРГ в препубертатном и пубертатном периодах и указывают на половые различия в динамическом резерве ФСГ гипофиза, поскольку гипофизарные гонадотропоциты у девочек в препубертатном периоде более чувствительны к ГнРГ по сравнению с мальчиками в препубертатном периоде, даже несмотря на то, что концентрация циркулирующих половых стероидных гормонов у представителей обоих полов очень низкая на данном этапе развития [226]. У девочек в препубертатном периоде отмечают более высокое содержание ФСГ гипофиза, при этом ФСГ может легко

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

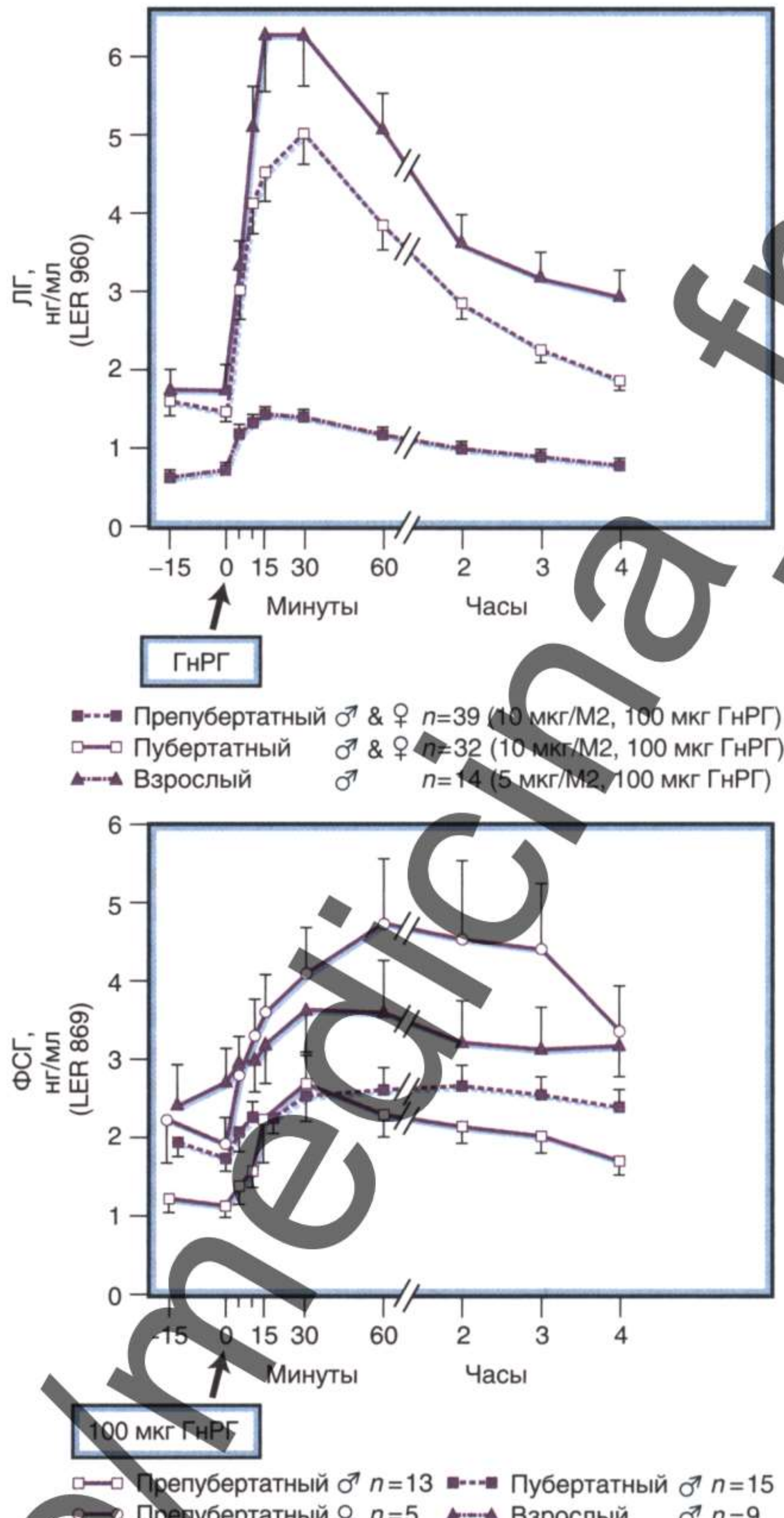


Рис. 3.33. Изменения содержания лютеинизирующего гормона (ЛГ; *сверху*) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ; *снизу*) в плазме крови в препубертатном, пубертатном периодах и у взрослых. Обратите внимание на ограниченный ответ со стороны ЛГ у детей в препубертатном периоде по сравнению с подростками и взрослыми. Ответ ФСГ на действие гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) существенно не отличается в препубертатном, пубертатном периодах и у взрослых мужчин. У женщин ответ со стороны ФСГ существенно выше, чем у мужчин, в препубертатном, пубертатном периодах и во взрослом возрасте. Пересчет в единицы СИ см. на рис. 3.19. [С изменениями из Grumbach M.M., Roth J.C., Kaplan S.L., et al. Hypothalamic pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research // Grumbach M.M., Grave G.D., Mayer F.E. (eds). Control of the Onset of Puberty. New York, NY: John Wiley & Sons, 1974. P. 115–166]

https://t.me/medicina_free

высвобождаться по сравнению с мальчиками в препубертатном или пубертатном периоде, что, возможно, отчасти связано с повышенной концентрацией ингибина В у мальчиков в препубертатном периоде (см. рис. 3.33). Эти факторы могут играть роль в отношении большей частоты идиопатического ППС у девочек и преждевременного телархе [397]. Доступные данные подтверждают гипотезу о том, что для высвобождения ФСГ необходимо меньшее воздействие ГнРГ по сравнению с таковым для высвобождения ЛГ.

Это изменение ответа со стороны гонадотропоцитов, очевидно, связано с повышением пульсирующей секреции ГнРГ [226, 294]. Повышение ответа со стороны ЛГ на воздействие синтетического ГнРГ — один из наиболее ранних гормональных маркеров наступления полового созревания. Исследования влияния длительного и краткого применения синтетического ГнРГ у пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом, гипогонадотропным гипогонадизмом, конституциональной задержкой роста и наступления подросткового периода, а также идиопатическим ППС указывают на то обстоятельство, что объем воздействия эндогенного ГнРГ на гонадотропоциты влияет как на величину, так и на качество ответа со стороны ЛГ. Данный феномен можно назвать самосенсибилизацией [226]. По мере приближения полового созревания уменьшение подавления генератора пульса ГнРГ в гипоталамусе, а также повышение пульсирующей секреции ГнРГ усиливают чувствительность гипофиза к ГнРГ и увеличивают резерв ЛГ. Снижение частоты экзогенного пульсового введения ГнРГ (от 1 раза в 1 ч до 1 раза в 3 ч) у взрослых резус-макак с очагами абляции в гипоталамусе, которые предотвращают эндогенную секрецию ГнРГ, приводят к повышению соотношения ФСГ/ЛГ. Это позволяет предположить, что частота пульса ГнРГ — один из факторов, который влияет на соотношение секреции ФСГ и ЛГ. Также на это отношение могут влиять ингибин и эндогенные половые стероидные гормоны. Это обусловлено действием на гипоталамус, гипофиз или оба органа.

Пульсовое введение ГнРГ у обезьян в препубертатном периоде ускоряет развитие пубертата (и овуляторных менструальных циклов у женщин), а также полностью восстанавливает гонадную функцию у взрослых обезьян с очагами в гипоталамусе. Сходные исследования у людей показали сопоставимые результаты у детей в препубертатном периоде, пациентов с нервной анорексией, а также у взрослых с гипоталамо-гипогонадотропным гипогонадизмом [399]. Эти результаты также подтверждают, что реактивация генератора пульсовой волны ГнРГ в гипоталамусе становится первым гормональным изменением при наступлении пубертата.

Ответ гонад на действие гонадотропинов возрастает в пубертатном периоде. К примеру, усиление секреции тестостерона в ответ на применение ХГЧ в пубертатном периоде у мальчиков, вероятно, бывает следствием примирующего эффекта увеличения эндогенной секреции ЛГ (в присутствии ФСГ) на клетки Лейдига.

СОЗРЕВАНИЕ МЕХАНИЗМА ПОЛОЖИТЕЛЬНОЙ ОБРАТНОЙ СВЯЗИ

Эстрогены оказывают супрессивное действие в период от позднего этапа жизни плода до перипубертатного периода, когда положительное действие эндогенного (или экзогенного) эстрадиола на высвобождение гонадотропинов не демонстрируется [226, 294]. Эффект положительной обратной связи, которая нужна для наступления овуляции, возникает на поздних этапах полового созревания и, вероятно, в норме у девочек не развивается до середины полового созревания. Для развития положительного эффекта обратной связи необходимо повышение концентрации эстрадиола в плазме крови на протяжении достаточного периода времени на более позднем этапе фолликулярной фазы у девочек в позднем подростковом периоде и у взрослых женщин [304].

Для положительного обратного действия эстрадиола на высвобождение гонадотропинов по достижении полового созревания необходимо наличие овариальных

https://t.me/medicina_free

фолликулов, которые сенсибилизированы ФСГ, чтобы секретировать определенное количество эстрадиола. Этого количества должно быть достаточно для поддержания критического уровня гормона в циркуляции, а также сенсибилизации гипофиза к ГнРГ в сочетании с содержанием большого объема ЛГ в гипофизе для его постоянной секреции и достаточного содержания ГнРГ для ответа нейронов, секретирующих ГнРГ путем быстрого высвобождения последнего. Такое быстрое высвобождение дополняет обычную пульсовую секрецию ГнРГ у взрослых (актуальность последнего требования для организма человека вызывает определенные сомнения, но она была подтверждена у других животных) [226].

Эстрогены оказывают действие на переднюю долю гипофиза и гипоталамус [400]. У резус-макак положительная и отрицательная обратные связи сохраняются у взрослых самок, которым выполнено хирургическое отделение медиальных базальных ядер гипоталамуса от остальной ЦНС [296]. После удаления яичников у обезьян с повреждением в гипоталамусе интермиттирующее введение ГнРГ в постоянных дозах приводит к обеспечению достаточного высвобождения эстрадиола яичниками, что позволяет вызвать синтез ЛГ при отсутствии повышения дозы пульсовой секреции ГнРГ [304, 398]. Эстрадиол оказывает воздействие по типу положительной обратной связи на гипофиз в норме у женщин, и длительное применение эстрадиола сопровождается усилением ответа ЛГ на введение ГнРГ. Тот факт, что наличие выраженной положительной обратной связи с гипофизом можно продемонстрировать при отсутствии увеличения секреции ГнРГ, подтверждает, что невозможность обеспечить данную положительную обратную связь при применении эстрадиола у девочек в препубертатном периоде может быть связана с неадекватной пульсовой секрецией ГнРГ или недостаточным резервом ЛГ, а также с наличием обоих факторов.

Циклический характер секреции гонадотропинов и эстрадиол-индуцированная положительная обратная связь могут появиться к середине пубертатного периода и перед наступлением менархе, однако их выраженность может быть недостаточной для индукции овуляторной секреции ЛГ, даже при достаточном содержании ЛГ и ФСГ в гипофизе и возможности их высвобождения [1, 226]. Яичники секретируют недостаточное количество эстрадиола или слишком недолго для индукции овуляторной секреции ЛГ. Процессы, ведущие к развитию овуляции, можно представить как постепенные изменения, в ходе которых яичник (служащий в данном случае таймером наступления овуляции [304]), а также гипоталамо-гипофизарно-гонадный комплекс все в большей степени интегрируются и синхронизируются, пока яичник, подготовленный для наступления овуляции, не будет секретировать достаточное количество эстрадиола для того, чтобы индуцировать овуляторную секрецию ЛГ.

В первые 2 года после наступления менархе до 55–90% циклов бывают ановуляторными, однако к 5 годам после наступления менархе их доля снижается до менее 20% [401]. Создается впечатление, что механизм овуляции бывает нестабильным и незрелым, и он еще недостаточно настроен и не синхронизирован для поддержания регулярных овуляторных циклов. В то же время распространенность СПКЯ также влияет на нерегулярность менструации и риск развития ановуляции в подростковом периоде.

ОБЗОР ПРИНЯТОЙ НА НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ КОНЦЕПЦИИ

Половое созревание не представляет собой необратимый процесс, его можно остановить или подвергнуть обратному развитию. Факторы окружающей среды и ряд заболеваний, которые влияют на половое созревание, оказывают свое действие путем прямого или непрямого подавления генератора пульсовой секреции ГнРГ в гипоталамусе и, собственно, самого уровня ГнРГ. В табл. 3.14 указаны некоторые из этих факторов.

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.14. Постулируемый онтогенез гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы

В организме плода
Медиальные базальные нейроны гипоталамуса, секретирующие ГнРГ (генератор пульса), начинают действовать с 80-го дня беременности
Пульсовая секреция ФСГ и ЛГ — с 80-го дня беременности
Изначально неограниченная секреция ГнРГ (100–150-й дни беременности)
Созревание механизма отрицательной обратной связи со стороны половых гормонов формируется к 150-му дню беременности — отмечают половое различие
Низкий уровень секреции ГнРГ на момент рождения
В раннем грудном возрасте
Гипоталамический генератор пульса ГнРГ полностью функционален по достижении возраста 12 дней
Выраженные эпизодические выбросы ФСГ и ЛГ приблизительно до 6 мес у мальчиков и до 18 мес у девочек с преходящим повышением уровня тестостерона в плазме крови у мальчиков и эстрадиола у девочек
В позднем грудном и раннем детском возрасте
Действует врожденное ингибирование гипоталамического генератора пульса ГнРГ со стороны ЦНС; преобладающий механизм в детском возрасте; максимальная чувствительность достигается приблизительно к 4-му году жизни
Отрицательная обратная связь в отношении секреции ФСГ и ЛГ, высокочувствительная к половым стероидным гормонам (низкая заданная точка)
Ингибирование генератора пульса ГнРГ, низкая амплитуда и частота выбросов ГнРГ
Низкая секреция ФСГ, ЛГ и половых стероидных гормонов
В позднем препубертатном периоде
Снижение активности врожденного ингибирующего действия ЦНС и чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к половым стероидным гормонам (увеличение заданной точки)
Увеличение амплитуды частоты пульсов ГнРГ наиболее выражено во время сна (в ночное время)
Повышение чувствительности гонадотропоцитов к ГнРГ
Повышение секреции ФСГ и ЛГ
Повышение чувствительности гонад к ФСГ и ЛГ
Повышение секреции половых стероидных гормонов
В период пубертата
Дальнейшее снижение ограничивающего действия ЦНС на гипоталамический генератор пульса ГнРГ и чувствительности механизма отрицательной обратной связи в отношении стероидных гормонов
Выраженное повышение эпизодической секреции ГнРГ, ассоциированное со сном, в конечном счете постепенно приводит к синтезу ГнРГ, соответствующему взрослому возрасту, приблизительно каждые 90 мин
Пульсовая секреция ЛГ в соответствии с пульсами ГнРГ
Прогрессирующее развитие вторичных половых признаков
Сперматогенез у мужчин
В промежуточном и финальном периодах полового созревания возникают положительный механизм обратной связи и способность к формированию эстроген-индуцированной секреции ЛГ
Овуляция у женщин

Примечание. Приведено с изменениями из Grumbach M.M., Roth J.C., Kaplan S.L. et al. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research // Grumbach M.M., Grave G.D., Mayer F.E. (eds). Control of the Onset of Puberty. New York, NY: John Wiley & Sons, 1974. P. 115–166.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

АНДРОГЕНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ И АДРЕНАРХЕ

Высказывают ряд гипотез относительно механизма развития адренархе (надпочечникового компонента полового созревания). Несомненно, что адренархе наступает раньше, чем гонадархе (созревание гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы) и взаимодействие надпочечников и половых гормонов в период полового созревания [259, 293, 402].

Природа андрогенов надпочечников и регуляция их высвобождения

К числу основных предшественников андрогенов, высвобождаемых надпочечниками, которые секретируются в коре надпочечников, относятся ДГЭА, ДГЭАС и андростендион, который в ходе экстрагландулярного метаболизма может превращаться в физиологически активный тестостерон и эстрадиол [133]. Вместе с тем андрогены надпочечников не действуют непосредственно на AR. ДГЭА и особенно ДГЭАС (который обладает выраженной способностью к связыванию с белками сыворотки крови, особенно альбуминами) служат полезными биохимическими маркерами секреции андрогенов надпочечников и наступления адренархе. Андростендион — основной андроген, который секретируется яичниками в период полового созревания и после его наступления, и он быстрее превращается в активные андрогены по сравнению с ДГЭА и ДГЭАС.

В перекрестных и продольных исследованиях обнаружено прогрессирующее увеличение концентрации ДГЭА и ДГЭАС в плазме крови у мальчиков и девочек, начинающееся приблизительно с 3 лет и становящееся более заметным за 2 года до повышения секреции гонадотропинов и половых стероидных гормонов, продолжающееся на протяжении всего периода полового созревания (в возрасте от 13 до 15 лет) [259, 293, 403, 404], достигая пика к 20–30 годам, а затем постепенно снижаясь (рис. 3.34) [402]. Это повышение не ассоциируется с увеличением чувствительности гонадотропоцитов гипофиза к ГнРГ [390] или секрецией ЛГ в период сна и происходит в том возрасте, когда гипоталамо-гипофизарно-гонадный комплекс функционирует с минимальной выраженностью [259, 397]. Реальная значимость адренархе остается предметом долгих дискуссий. ДГЭА — нейростероидный гормон, уровень которого повышается одновременно с созреванием коры в возрасте от 6 до 25 лет, что указывает на влияние адренархе на развитие головного мозга. ДГЭАС может повышать активность миндалевидного тела и гиппокампа и способствовать синаптогенезу в коре, что оказывает влияние на возможные чувство страха, тревогу и запоминание событий, что, в свою очередь, способствует социальному взаимодействию с незнакомыми людьми и формированию когнитивной функции [405].

Одновременно с повышением секреции ДГЭА и ДГЭАС в надпочечниках (и независимо от изменения секреции кортизола или альдостерона) появляется и растет сетчатая зоны (основной источник ДГЭА и ДГЭАС), и эти процессы происходят одновременно с наступлением адренархе (рис. 3.35).

В отличие от клубочковой и пучковой зон коры надпочечников сетчатая зона характеризуется четырьмя основными особенностями.

1. Низкий уровень экспрессии 3β-HSD/Δ4,5-изомеразы 2-го типа и активности информационной РНК и ферментов CYP21.
2. Выраженная активность сульфотрансферазы ДГЭА (гидроксистероида).
3. Относительное повышение 17,20-лиазной активности CYP17 по сравнению с 17α-гидроксилазной активностью. CYP17 — фермент, который катализирует оба вида активности. Эти характеристики отмечают в фетальной зоне коры надпочечников плода.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

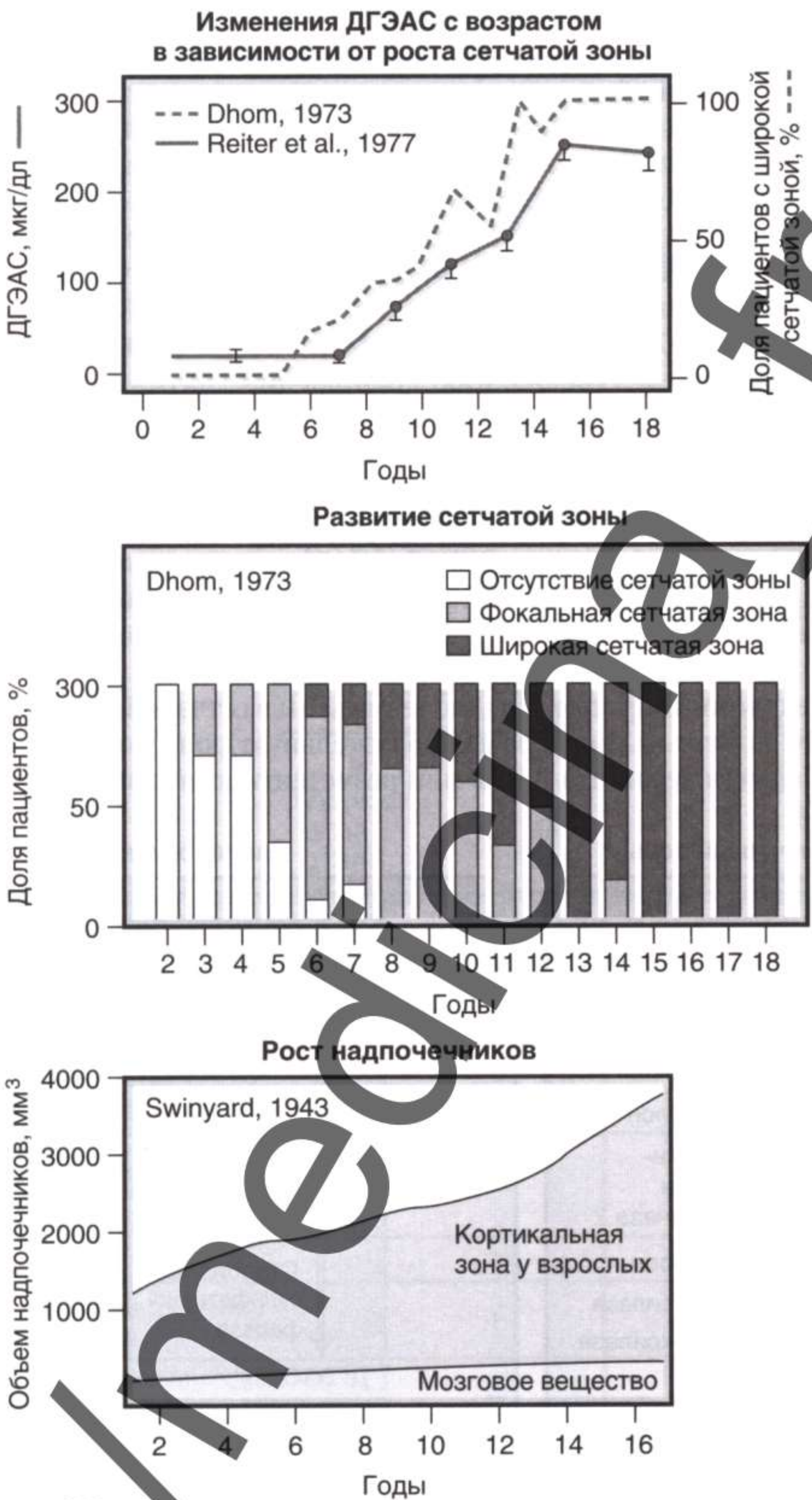


Рис. 3.34. Отношение уровня дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) в плазме крови к росту сетчатой зоны и увеличению объема надпочечников с возрастом. *Сверху* тесная связь между развитием сетчатой зоны и увеличением уровня ДГЭАС в плазме крови. *По центру* возраст, в котором участки сетчатой ткани или широкой сетчатой зоны были выявлены у ряда пациентов, у которых наступила внезапная смерть без признаков предшествующего заболевания. *Внизу* увеличение объема надпочечников в период полового созревания. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19. [Из Grumbach M.M., Richards H.E., Conte F.A. et al. Clinical disorders of adrenal function and puberty: assessment of the role of the adrenal cortex and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone // James V.H.T., Serio M., Giusti G. et al. (eds). The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex. New York, NY: Academic Press, 1978. P. 583–612]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

4. Экспрессия антигенов главного комплекса гистосовместимости II, который ранее не эспрессировался в фетальной зоне эмбриональной коры надпочечников. В отличие от пучковой зоны сетчатая зона характеризуется повышенным отношением 17,20-лиазы к 17α-гидроксилазе. Мутация Arg347Ala в CYP17 человека привела к выраженному повышению 17,20-лиазной активности и одновременному снижению 17α-гидроксилазной активности. У двух женщин с гипогонадотропным гипогонадизмом и нормальными минералокортикоидной и глюкокортикоидной функциями с фенотипом XY выявлен дефицит 17,20-лиазы в связи с гомозиготной мутацией в остатках Arg347 или Arg358 в CYP17.

И напротив, потеря 17,20-лиазной активности с сохранением 17α-гидроксилазной активности приводит к увеличению отношения активности 17,20-лиазы к 17α-гидроксилазе за счет увеличения фосфорилирования сериновых и треониновых остатков фермента CYP17 и большого содержания окислительно-восстановительных вспомогательных веществ, таких как цитохром P450-оксидоредуктаза и цитохром *b5*, который выборочно способствует активности 17,20-лиазы путем аллостерического действия на взаимодействие между CYP17 и P450-оксидоредуктазой [406]. В данных исследованиях высказана гипотеза о том, что возникающие механизмы участвуют в этой относительно возрастающей 17,20-лиазной активности сетчатой зоны, но не в ее регуляции (см. рис. 3.35).

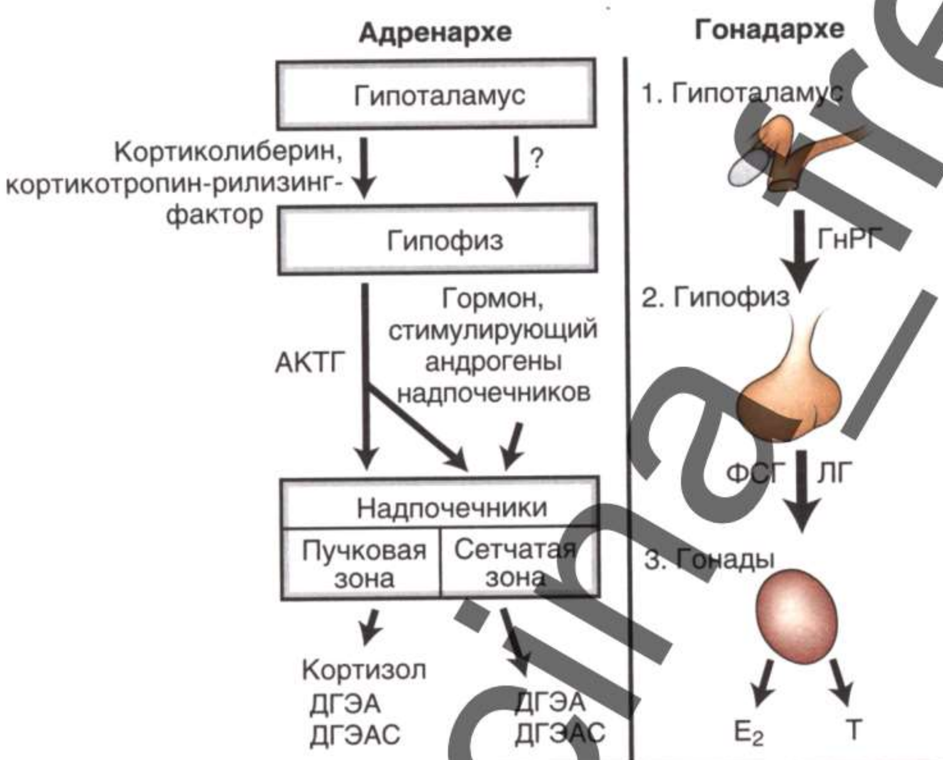
Регуляция секреции андрогенов надпочечниками в сетчатой зоне основана на механизме двойного контроля. Во-первых, обязательную роль кортикотропина (АКТГ) подчеркивают случаи дефицита АКТГ или резистентности к нему. Во-вторых, работа



Рис. 3.35. Адренархе и сетчатая зона. Повышение уровня циркулирующего дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) служит биохимическим признаком адренархе. На данной схеме представлено сравнение основного пути образования половых гормонов в пучковой и сетчатой зонах надпочечников. В отличие от пучковой зоны, в сетчатой зоне очень низкий уровень экспрессии информационной рибонуклеиновой кислоты 3β-гидроксистеролазы, гидроксистероидной Δ4,5-изомеразы 2-го типа и ее активности (фермент, который необратимо превращает Δ5-предшественники в Δ4-стероиды) при высокой экспрессии и активности в сетчатой зоне стероидной сульфотрансферазы. Один ген, *CYP17* (теперь получил название *CYP17A1*), кодирует единственный фермент, который обладает 17α-гидроксилазной и 17,20-лиазной активностью, однако соотношение активности 17,20-лиазы и 17α-гидроксилазы в сетчатой зоне относительно высокое по сравнению с таковым в пучковой зоне. К числу факторов, которые усиливают повышение 17,20-лиазной активности *CYP17*, относятся усиление сывороточного фосфорилирования фермента и видимый избыток окислительно-восстановительных веществ, служащих донорами электронов, в том числе P450-редуктазы и цитохрома *b5*

https://t.me/medicina_free

данного механизма требует действия неидентифицированного фактора, стимулирующего синтез андрогенов надпочечниками, вероятно, гипофизарного или иного происхождения, отличного от надпочечников, либо изменений внутри надпочечников [270]. Данная концепция представлена на рис. 3.36 [403].



	Адренархе	Гонадархе
Преждевременное адренархе	+	–
Первичная недостаточность надпочечников	–	+
Идиопатическое преждевременное половое созревание (начало в возрасте младше 6 лет)	–	+
Идиопатическое преждевременное половое созревание (начало в возрасте старше 6 лет)	+	+
Синдром дисгенезии гонад	+	–
Изолированный дефицит гонадотропинов	+	–
Конституциональная задержка полового созревания	–	–

Рис. 3.36. Гипотеза о контроле секреции андрогенов надпочечников гипофизом за счет действия отдельного стимулирующего гормона на сенсибилизированную кортикотропином (АКТГ) кору надпочечников. Несмотря на то обстоятельство, что в соответствии со схемой гормон, стимулирующий секрецию андрогенов надпочечниками, синтезируется в гипофизе, такой фактор не был выделен; нельзя исключить наличие внегипофизарного фактора. В нижней части схемы показана взаимосвязь адренархе с гонадархе, в том числе расхождение в отношении различных клинических нарушений полового развития [(+) — присутствует; (–) — отсутствует]. КРФ — кортикотропин-рилизинг-фактор; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДГЭАС — дегидроэпиандростерона сульфат; E_2 — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; Т — тестостерон. [С изменениями из Sklar C.A., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51. P. 548–556. Copyright by The Endocrine Society]

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Предположительно веществом, стимулирующим секрецию андрогенов надпочечниками, может быть кортикотропин-рилизинг-гормон, реализующий стимулирующее действие через сетчатую зону. Внутривенная инфузия кортикотропин-рилизинг-гормона человека у молодых мужчин в условиях применения дексаметазона приводила к повышению секреции ДГЭА, ДГЭАС и андростендиона в течение 3 ч. Сходные результаты получены у девочек-подростков с гиперандрогенией и преждевременным адренархе в анамнезе. Кортикотропин-рилизинг-гормон непосредственно стимулирует секрецию ДГЭАС и экспрессию CYP17 фетальными клетками коры надпочечников [407]. Показана выраженная стимуляция активности 17,20-лиазы под действием лептина *in vitro*, который стимулирует 17α-гидроксилазную активность микросомального фермента CYP17, играющего роль в адренархе [408]. Однако не получено клинических данных, свидетельствующих о ключевой роли лептина в развитии адренархе. Таким образом, не был выявлен гормон или фактор, который в сочетании с АКТГ стимулирует сетчатую зону надпочечников и секрецию ими андрогенов. Механизм, регулирующий развитие адренархе, остается неясен [293]. Определение фактора, стимулирующего синтез андрогенов надпочечниками, будь то гипофизарного, надпочечникового или другого происхождения, сможет объяснить следующее наблюдение [270].

1. Подростковый скачок роста и дифференцировка и рост сетчатой зоны по достижении адренархе происходят независимо от увеличения секреции АКТГ или кортизола, но коррелируют с повышением уровня ДГЭАС в плазме крови (см. рис. 3.35).
2. Колебания секреции кортизола и андрогенов надпочечников не зависят от возраста при нормальном и преждевременном наступлении адренархе, а также при болезни Кушинга, голодании, недостаточном питании, нервной анорексии и хронических заболевания.
3. В отличие от секреции кортизола, секреция ДГЭА и ДГЭАС в ответ на введение АКТГ варьирует с возрастом.
4. При ряде расстройств полового созревания отмечают диссоциацию наступления адренархе и гонадархе (см. рис. 3.36). К их числу относятся преждевременное адренархе (то есть появление лобкового или подмышечного оволосения в возрасте до 8 лет), хроническая надпочечниковая недостаточность, ППС (при наступлении в возрасте до 6 лет), первичный гипогонадизм, изолированный дефицит гонадотропинов и нервная анорексия.

В продольном исследовании с участием 42 детей было показано, что именно увеличение ИМТ (но не само значение этого показателя для любого возраста) ассоциируется с повышением секреции ДГЭАС в моче. Это указывает на то обстоятельство, что изменение статуса питания может быть одним из физиологических регуляторов адренархе [404, 409].

Повышение уровня ДГЭА до адренархе и в период его наступления напоминает функционирование фетальной зоны надпочечников. И действительно, гистологические и биохимические данные в фетальной зоне надпочечников и сетчатой зоне сходны. Однако фетальная зона надпочечников претерпевает инволюцию при рождении. Уровень дополнительных биомаркеров, таких как ферменты AKR1C3 (17β-ГСД типа 5, 17β-HSD5), выше в сетчатой зоне по сравнению с фетальной зоной надпочечников [293].

Андрогены надпочечников и половое созревание

Более раннее наступление адренархе по сравнению с гонадархе, а также вклад андрогенов надпочечников в рост лобковых и подмышечных волос позволяют предположить, что надпочечниковые андрогены в норме у детей служат важным фактором

https://t.me/medicina_free

наступления полового созревания и созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

Несмотря на то обстоятельство, что возможно развитие ППС у ребенка, ранее получавшего большое количество андрогенов как из эндогенных, так и экзогенных источников (например, после начала глюкокортикоидной терапии при вирилизирующей ВГН или после удаления опухоли, секретирующей половые гормоны, в надпочечниках или половых железах [259, 410]) в препубертатном периоде, на данный момент существует мало данных, подтверждающих важную роль андрогенов надпочечников в наступлении полового созревания у детей в норме (как качественную, так и ограничивающую скорость данного процесса) [259]. У большинства пациентов с преждевременным наступлением адренархе, у которых избыточна для их возраста секреция андрогенов надпочечников, половое созревание и менархе наступают в соответствии с нормой [259]. Более того, у детей в препубертатном возрасте с врожденной или приобретенной хронической надпочечниковой недостаточностью (например, с болезнью Аддисона), у которых снижена или отсутствует секреция андрогенов надпочечниками, половое созревание обычно наступает и прогрессирует в обычные сроки при применении соответствующей глюкокортикоидной и минералокортикоидной заместительной терапии [259]. Наблюдения за детьми с хронической надпочечниковой недостаточностью, изолированным дефицитом гонадотропинов, гипергонадотропным гипогонадизмом или резистентностью к андрогенам указывают на тот факт, что андрогены надпочечников не являются необходимым фактором подросткового скачка роста как у мальчиков, так и у девочек. В то же время половые стероидные гормоны, которые секретируются яичками и яичниками, необходимы и действуют совместно с ГР [259]. Транзиторное увеличение скорости роста (приблизительно на 1,5 см в год для представителей обоих полов), которое начинается в середине детского возраста (6–7 лет) и длится около 2 лет, прекращается, в то время как сывороточный уровень ДГЭАС продолжает повышаться. Это увеличение скорости роста связано с циклическим характером препубертатного роста и генетической регуляцией роста, а не с увеличением содержания андрогенов надпочечников или секреции ГР [411].

НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Задержка полового созревания и половой инфантилизм

Верхний предел нормального возраста наступления полового созревания составляет 14 лет для мальчиков и 13 лет для девочек (табл. 3.15). С функциональной точки зрения среди причин задержки полового созревания можно выделить заболевания с поражением генератора пульса ГнРГ, гипофиза и половых желез.

Таблица 3.15. Классификация задержки полового созревания и полового инфантилизма

Идиопатическая (конституциональная) задержка роста и развития (задержка активации гипоталамического генератора пульса ЛГРГ)
Гипогонадотропный гипогонадизм: половой инфантилизм, связанный с дефицитом гонадотропинов
Нарушение ЦНС
Опухоли
Краниофарингиомы
Герминомы
Другие опухоли из герминативных клеток
Гипоталамические и зрительные глиомы

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Астроцитомы
Опухоли гипофиза (включая синдром MEN-1, пролактиному)
Другие причины
Гистиоцитоз из клеток Лангерханса
Постинфекционные очаги в ЦНС
Патология сосудов ЦНС
Лучевая терапия
Врожденные мальформации, особенно ассоциированные с патологией черепно-лицевой области
Травма головы
Лимфоцитарный гипофизит
Изолированный дефицит гонадотропинов
Синдром Кальманна
С гипосмией или аносмией
Без аносмии
Мутации рецептора ЛГРГ
Врожденная гипоплазия надпочечников (мутация *DAX1*)
Изолированный дефицит ЛГ
Изолированный дефицит ФСГ
Дефицит прогормон-конвертазы 1
Идиопатические и генетические формы множественного дефицита гормонов гипофиза, включая мутацию PROP1
Различные расстройства
СПВ
Синдромы Лоренса–Муна и Барде–Бидля
Функциональный дефицит гонадотропинов
Хронические системные заболевания и нарушения питания
Серповидноклеточная анемия
Муковисцидоз
Синдром приобретенного иммунодефицита
Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта
Хронические заболевания почек
Нарушения питания
Нервная анорексия
Булимия
Психогенная аменорея
Нарушение пубертата и задержка менархе у женщин, занимающихся профессиональным спортом, и балерин (аменорея, ассоциированная с физическими упражнениями)
Гипотиреоз
Сахарный диабет
Болезнь Кушинга
Гиперпролактинемия
Использование марихуаны
Болезнь Гоше

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Гипергонадотропный гипогонадизм
Мужчины
Синдром дисгенеза семявыносящих канальцев и его варианты (синдром Кляйнфелтера)
Другие формы первичной тестикулярной недостаточности
Химиотерапия
Лучевая терапия
Дефекты биосинтеза стероидных гормонов яичек
Синдром изолированных клеток Сертоли
Мутация ЛГ-рецептора
Анорхия и крипторхизм
Травма/хирургическое вмешательство
Женщины
Синдром дисгенезии гонад (СТ) и его варианты
Дисгенезия гонад XX и XY
Семейная спорадическая дисгенезия гонад XX и ее варианты
Семейная спорадическая дисгенезия гонад XY и ее варианты
Дефицит ароматаз
Другие формы первичной овариальной недостаточности
Преждевременная менопауза
Лучевая терапия
Химиотерапия
Аутоиммунный оофорит
Галактоземия
Гликопротеиновый синдром типа 1
Резистентность яичников
Мутация рецептора ФСГ
Резистентность к ЛГ/ХГЧ
СПКЯ
Травма/хирургическое вмешательство
Синдром Нунан или псевдо-Тернера

Примечание. MEN (от англ. *multiple endocrine neoplasia*) — множественная эндокринная неоплазия.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ, ИЛИ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ, ЗАДЕРЖКА РОСТА И ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

У здоровых девочек, у которых самостоятельно половое созревание началось в возрасте старше 13 лет, а также у мальчиков с началом в возрасте старше 14 лет диагностируют конституциональную задержку роста и наступления подросткового возраста. Это наиболее частый диагноз в случае задержки полового созревания. Такие дети характеризуются низким ростом (на 2 SD ниже среднего значения роста для данного возраста), по данным обследования. Их рост бывает ниже роста их одноклассников в течение нескольких лет, хотя скорость роста и его показатель соответствуют костному возрасту (рис. 3.37 и табл. 3.16). В 77% случаев в семейном анамнезе у матери присутствует задержка менархе или у отца (или брата/сестры пациента) — позднее наступление полового созревания (в возрасте от 14 до 18 лет). Характер развития состояния в некоторых случаях позволяет предполагать доминантное наследование с неполной пенетрантностью [412, 413]. Конституциональная задержка развития пред-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

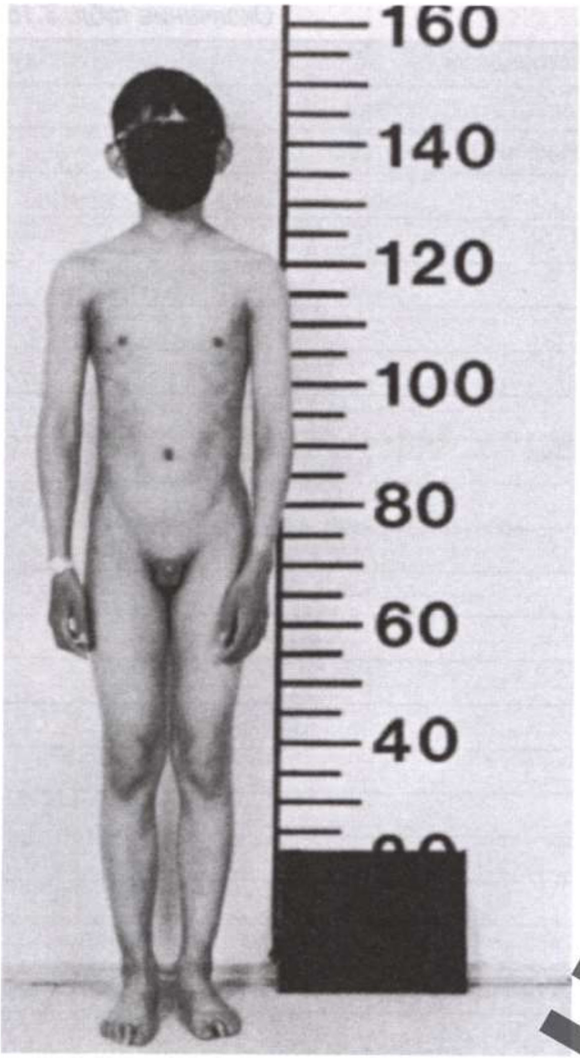


Рис. 3.37. У мальчика в возрасте 16 лет и 2 мес установлена конституциональная задержка роста и полового созревания. Его рост составляет 149,5 см (на 4 стандартных отклонения ниже среднего значения для данного возраста); соотношение верхней и нижней частей тела составляет 1,1 (задержка для данного возраста); размер полового члена 6,0×1,6 см; размеры яичек 2,5×1,4 см; отмечено раннее истончение мошонки. Хронологическому возрасту 15 лет и 4 мес соответствовал костный возраст 11 лет, при этом отсутствовали изменения турецкого седла. Концентрация лютеинизирующего гормона в плазме крови составила 0,7 нг/мл (LER-960); концентрация фолликулостимулирующего гормона составила 0,5 нг/мл (LER-869). При введении гонадотропин-рилизинг-гормона концентрация лютеинизирующего гормона в плазме крови возросла до 2,2 нг/мл (повышение на 1,5 нг/мл), а уровень тестостерона — с 52 до 77 нг/дл. В дальнейшем отмечены спонтанное увеличение размеров яичек и половое созревание. Для пересчета в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. [Из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

Таблица 3.16. Конституциональная задержка роста и развития

• Вариант нормы.
• Мужчины чаще обращаются за помощью.
• Указания на задержку менархе или формирования вторичных половых признаков в семейном анамнезе.
• Рост часто ниже 5-го перцентиля, однако скорость роста нормальная для данного скелетного возраста.
• Наступление адренархе происходит с задержкой.
• Сочетание генетических факторов низкого роста и конституциональной задержки приводит к более выраженному снижению роста.
• Окончательный рост во взрослом возрасте ниже ожидаемого

ставляет собой физиологическую незрелость и медленные темпы созревания. У таких людей будет достигнуто полное половое созревание, но процесс занимает больше времени, чем обычно. В связи с тем что присутствует задержка реактивации генератора пульса ГнРГ, пациент характеризуется функциональным дефицитом ГнРГ для хронологического возраста, но не для стадии физиологического развития. У людей с конституциональной (идиопатической) задержкой роста и КЗПС [412] адренархе и гонадархе отмечают позже, в то время как при изолированном дефиците гонадотропинов адренархе обычно происходит в соответствии с возрастом [402]. На момент обследования костный возраст ниже фактического, но после достижения костного возраста, соответствующего 12–14 годам для мальчиков и 11–13 годам для девочек, начинается половое созревание (хотя костный возраст не служит абсолютно надежным индикатором).

https://t.me/medicina_free
t.me/medicina_free

Большинство пациентов с КЗПС отличаются стройным телосложением, но у 25% ИМТ соответствует 85-му перцентилю и выше для их возраста, у них отмечают менее выраженную задержку костного роста по сравнению с классической ситуацией с худыми пациентами (таким образом, у них есть тенденция к более высокому росту во взрослом возрасте [412]). У мальчиков в препубертатном периоде, отвечающих критериям диагноза задержки костного возраста, более выражены общий расход энергии и потребности в питательных веществах, что, вероятно, связано с изменениями метаболизма в митохондриях или повышением термогенеза, не связанного с физическими упражнениями. Усиление питания приводит к увеличению потребления энергии, но расход энергии также возрастает, что формирует потребность в потреблении высокого количества энергии. Не отмечают нарушения обоняния, как в случае, например, синдрома Кальманна, и частота неопускания яичек в мошонку соответствует данным по популяции в целом. На момент обращения содержание половых стероидных гормонов в плазме крови остается низким, однако по мере увеличения костного возраста сывороточная концентрация гонадотропинов и амплитуда пульсов секреции ЛГ возрастают (в первую очередь ночью). Базальные концентрации сывороточных гонадотропинов, которые оценивают с помощью диагностических наборов III поколения, а также ответ на ГнРГ или агонисты ГнРГ со стороны ЛГ отражают созревание гипоталамо-гипофизарной системы.

Первые вторичные половые признаки формируются в течение года после повышения уровня ЛГ до пубертатных значений в ответ на внутривенное введение синтетического ГнРГ в дозе 10 мкг или подкожное введение агониста ГнРГ либо в течение года после спонтанного увеличения концентрации гонадотропинов и тестостерона или эстрадиола выше препубертатных значений [226, 294]. О развитии фенотипической картины полового созревания у мальчиков в течение 12–15 мес свидетельствует уровень тестостерона в сыворотке крови в 8:00 ч 0,7 нм/л (20 нг/дл) [415]. INSL3 синтезируется яичками в фетальном периоде, периоде новорожденности и пубертатном периоде, что свидетельствует в пользу диагноза КЗПС, поскольку этот показатель обладает сходной с определением уровня тестостерона чувствительностью для определения функций яичек [265].

КЗПС чаще встречается у мальчиков и может представлять собой компонент идиопатического ППС-состояния, которое намного чаще отмечают у девочек. Наследственный низкий рост бывает физиологическим вариантом нормы, при котором скорость развития и костный рост остаются в норме, однако показатели роста снижаются в отличие от КЗПС, которая представляет собой нарушение скорости роста, оказывающее вторичное воздействие на рост. Комбинация КЗПС и наследственного низкого роста приводит к явно низкому росту в подростковом периоде, особенно на фоне других детей, у которых увеличилась скорость роста. По этой причине в таких случаях пациенты чаще обращаются за помощью, нежели при наличии только одного из двух состояний. Поскольку ни один анализ не позволяет сам по себе дифференцировать конституциональную задержку роста и ИГГ, с этой целью, как правило, за ребенком устанавливают тщательное наблюдение.

Часто у детей с конституциональной задержкой пубертата скорость роста до наступления полового созревания бывает недостаточной для данного хронологического возраста, однако обычно она возрастает и достигает нормы после начала полового созревания [416]. Для мальчиков, как правило, низкий рост представляется более важной проблемой, чем задержка полового созревания.

Базальный уровень секреции ГР и его синтез в ответ на действие стимуляторов ГР, включая применение ГнРГ, остаются низкими для данного возраста и могут снижаться еще больше у детей с КЗПС, однако амплитуда секреции ГР и ответ ГР на ГнРГ более выражены после введения (ароматизируемых) андрогенов или эстрогенов. Таким образом, у пациентов с КЗПС возможна временная функциональная недостаточность

https://t.me/medicina_free

ГР для данного хронологического возраста, однако секреция ГР соответствует костному возрасту. ИФР-1 взаимодействует с гонадотропинами в яичниках и яичках, и относительно низкая секреция ГР (и предположительно внутригонадного ИФР-1) при КЗПС может неблагоприятно сказаться на ответе гонад на действие гонадотропинов.

При конституциональной задержке роста и КЗПС часто не достигаются прогнозируемые значения роста. В тех случаях, когда есть генетические факторы, предрасполагающие к высокому росту, у пациентов с КЗПС выше рост в зрелом возрасте, однако чаще всего к врачу обращаются пациенты, у которых сочетаются генетические факторы низкого роста с КЗПС. У девочек с КЗПС в среднем дефицит роста во взрослом возрасте составляет 2,4 см от прогнозируемого, хотя колебания роста во взрослом возрасте могут составлять ±10 см. У мальчиков рост во взрослом возрасте определяется скоростью ростового скачка. При КЗПС и большей массе тела рост выше, чем у более худых пациентов [412]. Рост во взрослом возрасте ниже в тех случаях, когда у пациентов в более ранние периоды жизни были низкие показатели ростового коэффициента SD [417, 418]. Роль плотности костной ткани при КЗПС описана раньше.

Поскольку набор 15–20% роста взрослого человека происходит в подростковом возрасте, многие авторы предпринимали попытки увеличения роста у здоровых детей с низкими показателями роста. Предлагали замедлять прогрессирование полового созревания с использованием агонистов ГнРГ, однако снижение костной плотности через 1 год после отмены препаратов дает основание считать, что такое лечение сопряжено с существенным риском [419]. Следует также учитывать дополнительный психологический риск задержки полового созревания у здоровых детей, и такое лечение не изучено и не рекомендовано [420]. FDA было одобрено применение ГР у детей, у которых прогнозируемый рост во взрослом возрасте ниже 1-го перцентиля (160 см). К этой категории относятся некоторые дети с КЗПС, и было выявлено увеличение конечного роста при применении такого лечения. Поскольку повышение уровня эндогенного ГР происходит в ходе полового созревания, FDA одобрила терапию ГР в более высоких дозах у детей с дефицитом ГР в период полового созревания. Однако это повышение ГР в период полового созревания оказывает лишь умеренное воздействие на конечный рост, и неясно влияние изменения дозы на рост во взрослом возрасте [421], и не только само введение ГР может оказывать влияние, но, например, мужской пол оказывает положительное воздействие, а возраст начала полового созревания — отрицательное воздействие на конечный рост. Терапия ГР одобрена при идиопатическом низком росте, но не разрешена FDA при наличии изолированной КЗПС.

Применение комбинации агониста ГнРГ с ГР для повышения конечного роста у детей с генетически низким ростом, а также у родившихся с низким ростом для данного гестационного возраста дало неоднозначные результаты по увеличению прогнозируемого или финального роста, и оно не всегда приводит к увеличению роста во взрослом возрасте. Это лечение носит экспериментальный характер. Обзор большой базы данных постмаркетингового наблюдения не подтверждает эффективность данного подхода [422], при этом оценку роста во взрослом возрасте не проводили. Данная комбинированная терапия не подтверждена убедительными доказательствами [423].

Стоимость лечения ГР детей с низким ростом без дефицита ГР чрезвычайно высока: 14 000 долларов на 1 см, или 35 000 долларов на дюйм [424]. Во многих случаях плательщики отказываются покрывать расходы на терапию ГР у детей без подтвержденного дефицита ГР. Проведено несколько контролируемых исследований конечного роста, однако данные демонстрируют либо повышение роста, либо прибавку в несколько сантиметров. Для более четкого понимания эффективности такого лечения у здоровых детей с низким ростом необходимы дополнительные исследования [425].

https://t.me/medicina_free

Поскольку была установлена критически важная роль эстрадиола в созревании костей скелета, представлялось интересным использовать лечение мощным ингибитором ароматазы для повышения роста во взрослом возрасте благодаря подавлению созревания скелета [133, 134, 272]. В двойное рандоминизированное плацебо-контролируемое исследование были включены мальчики с КЗПС, которые ежемесячно получали либо монотерапию тестостероном в течение 6 мес, либо аналогичную терапию тестостероном в сочетании с дополнительным ежедневным приемом внутрь летрозола (мощного ингибитора ароматазы IV поколения) на протяжении 12 мес. Среднее повышение прогнозируемого роста во взрослом возрасте составило 5,1 см в группе летрозола и тестостерона [414]. В дальнейшем было подтверждено многообещающее влияние на увеличение времени роста в подростковом периоде. При этом не выявлено негативного влияния на развитие мужских вторичных половых признаков, однако недостаточно данных по фактическому росту у взрослых. У получавших тестостерон и летрозол отмечено повышение уровня биоактивного тестостерона (клеточный анализ) по сравнению с мальчиками из контрольной группы [236]. При оценке уровня сывороточного тестостерона с помощью ВЭЖХ/масс-спектрометрии концентрация тестостерона в сыворотке крови составила более 1000 нг/дл. Вместе с тем отмечено снижение маркеров метаболизма костной ткани, поэтому возможно развитие патологии со стороны позвонков при применении этих препаратов у детей с идиопатическим снижением роста [426]. Годичное исследование ингибитора ароматазы анастрозола в сочетании с ГР по сравнению с монотерапией ГР у мальчиков не выявило неблагоприятного действия на телосложение, уровень липидов в плазме крови, костный метаболизм или скорость полового созревания (хотя при применении анастрозола, как и ожидалось, зарегистрировано снижение содержания эстрогенов), при этом отмечено повышение прогнозируемого роста [427]. Результаты этого лечения не подтверждаются данными долгосрочных исследований, наблюдавших пациентов до достижения взрослого возраста и максимального взрослого роста, поэтому необходимо отслеживать возможность возникновения проблем, связанных с вероятным влиянием на плотность костной ткани, до достижения пациентами возраста, как минимум, 20–25 лет, а также проблемы со снижением уровня липопротеинов высокой плотности и развитием эритроцитоза. До тех пор данная терапия не по показаниям не может быть рекомендована [428, 429].

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ: ПОЛОВОЙ ИНФАНТИЛИЗМ, СВЯЗАННЫЙ С ДЕФИЦИТОМ ГОНАДОТРОПИНОВ

Недостаточная пульсовая секреция ГнРГ и возникающий вследствие этого дефицит ФСГ и ЛГ приводят к задержке полового созревания, которое, как правило, носит постоянный характер. Фенотип пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом может варьировать от тяжелого полового инфантилизма до клинической картины, сходной с КЗПС. Оба расстройства могут присутствовать в одной и той же семье, либо гипогонадотропный гипогонадизм способен дебютировать как КЗПС в результате гомозиготной мутации R262Q в гене *GNRHR*. Эта мутация приводит к клиническим проявлениям конституциональной задержки, но в дальнейшем выявляется олигоспермия [430]. Возможен абсолютный или относительный количественный дефицит пульсовой секреции ГнРГ, либо данный дефицит может носить качественный характер, особенно у женщин; могут присутствовать отклонения амплитуды/частоты пульсовой секреции ГнРГ (рис. 3.38).

У пациентов с ИГГ обычно отмечают нормальный рост в начале или середине подросткового периода, в то время как у пациентов с КЗПС рост соответствует костному возрасту, но ниже хронологического возраста. В отличие от пациентов с КЗПС при гипогонадотропном гипогонадизме обычно нет ответа на стимуляцию ГнРГ, а также профиль пульсовой секреции ЛГ не соответствует костному возрасту. Несмотря на то обстоятельство, что сывороточные концентрации ФСГ и ЛГ в плазме, а также содержа-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

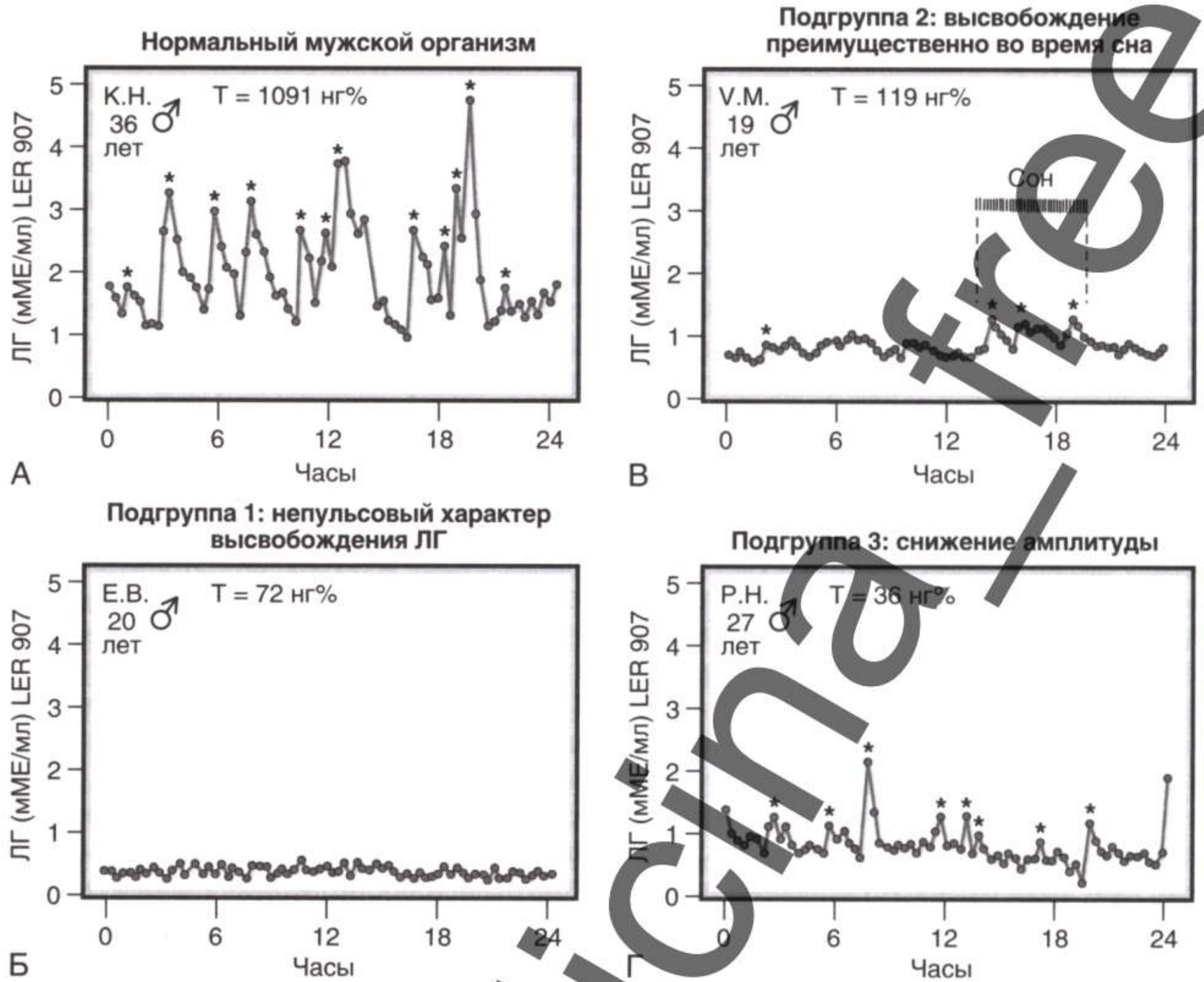


Рис. 3.38. Различный характер пульсовой секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), который возможен при изолированном гипогонадотропном гипогонадизме (Б–Г), сопоставим с секрецией ЛГ в норме (А). А — у здорового 36-летнего мужчины отдельные эпизоды пульсовой секреции ЛГ возникают приблизительно каждые 2 ч. Б — типичное нарушение секреции ЛГ, при котором она не носит пульсового характера, ассоциируется со снижением концентрации тестостерона (Т), которое обычно выявляют при изолированном гипогонадизме. В — прекращение развития с низкоамплитудными ночными пульсами секреции ЛГ очевидно только во время сна. Г — низкоамплитудный характер пульсовой секреции ЛГ отмечают в периоды сна и бодрствования. Для перевода значений ЛГ в МЕ/л показатель нужно умножить на 1,0*. [Из Spratt D.I., Crowley W.F. Hypogonadotropic hypogonadism: GnRH therapy // Krieger D.T., Bardin C.W. (eds). Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1985–1986. Toronto, Canada: BC Decker, 1985. P. 155–159]

ние гонадотропинов в моче низкие, отличие носит скорее относительный, нежели абсолютный характер и не позволяет диагностировать состояние у конкретного пациента.

Для гипогонадотропного гипогонадизма типичны нарушения, связанные исключительно с половым созреванием или репродуктивной функцией, но в то же время это заболевание может представлять угрозу для жизни, если связано с генетическими нарушениями или дефектами развития, существующими на момент рождения, но не диагностируемыми до возраста предполагаемого полового созревания. Риск может быть связан с наличием опухоли, воспалительным процессом, наличием очагов в сосудах, облучением или травмой гипоталамуса. Сходным образом гипогонадотропный гипогонадизм может возникать в результате поражения непосредственно гипофиза. При нарушении секреции не только гонадотропинов, но и ГР, нарушение роста проявляется снижением его скорости, особенно в период ожидаемого подросткового скачка роста, а также низким ростом.

* Иными словами, авторы поясняют, что по абсолютной величине цифры мМЕ/мл равна цифрам МЕ/л. (*Примеч. ред.*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Опухолевые массы, расположенные за пределами турецкого седла, могут влиять на синтез и секрецию ГнРГ или стимуляцию гонадотропоцитов гипофиза. У большинства людей с опухолями гипоталамуса-гипофиза, вызывающими дефицит гонадотропинов, также выявляют дефицит одного или нескольких других гормонов гипофиза (или повышение уровня в сыворотке крови в случае с пролактином). При дефиците ГР вследствие наличия опухоли замедление роста наступает позже по сравнению с пациентами с идиопатическим и семейным гипопитуитаризмом, у которых задержка роста происходит в более ранние периоды жизни. Наличие дефицита гормонов передней и задней долей гипофиза в грудном возрасте предполагает поражение срединных структур гипофиза, однако развитие такой комбинации проявлений в возрасте старше грудного возраста — неблагоприятный признак, свидетельствующий о росте опухолевого очага в ЦНС.

Краниофарингиома — редкая эмбриональная опухоль неглиального происхождения у детей (0,5–2,0 новых случая на 1 млн населения в год, частота 1,2–4% общей частоты внутричерепных опухолей у детей), но среди опухолей ЦНС это часто встречаемая опухоль [431], одна из наиболее распространенных опухолей головного мозга, которая ассоциируется с нарушением функций гипоталамо-гипофизарной системы, развитием полового инфантилизма. Ее частота составляет 80–90% общего количества опухолей, обнаруживаемых в области гипофиза, и до 15% общего числа внутричерепных опухолей в детском возрасте [432]. Симптомы, как правило, появляются до 20 лет, при этом пик их выраженности приходится на возраст от 6 до 14 лет, 30–50% случаев развивается в детском возрасте. Harvey Cushing впервые использовал термин *краниофарингиома*, и по его словам «это самая грозная опухоль среди всех внутричерепных опухолей» [433].

В настоящее время существует несколько теорий эмбрионального происхождения данной неглиальной внутричерепной опухоли: согласно одной теории, опухоль развивается из эктодермальных остатков кармана Ратке, а согласно другой — из остаточного эмбрионального эпителия передней доли гипофиза и передних отделов воронки гипоталамуса. Краниофарингиомы могут располагаться как в пределах турецкого седла, так и над ним, реже их выявляют в ротоглотке или III желудочке.

Создается впечатление, что краниофарингиома представляет собой моноклональную опухоль, приблизительно у 50% пациентов выявляют цитогенетические отклонения, в частности вставки в локусах 1q, 12q и 17q. Приблизительно 70% случаев краниофарингиомы в детском возрасте относится к адамантиноматозному типу и характеризуется формированием кист. У таких пациентов отмечают дисрегуляцию сигнального пути Wnt, а также мутации гена β-катенина (*CTNNB1*) — в отличие от папиллярного типа краниофарингиомы, при котором выявляют мутации гена *BRAF* и которые чаще диагностируют у взрослых [433, 434].

Неврологические проявления краниофарингиомы развиваются по мере воздействия опухоли на окружающие структуры. К числу симптомов краниофарингиомы относятся головная боль, низкий рост, несахарный диабет, рвота и слабость одной или нескольких конечностей. При этих опухолях обнаруживают также нарушение зрения (включая двустороннее временное выпадение полей зрения), атрофию или отек сосочка зрительного нерва, признаки дефицита ГР, задержку полового созревания и гипотиреоз. Хотя у большинства детей рост и скорость роста ниже средних, вероятно длительное неактивное течение. Часто встречается снижение уровня гонадотропинов, ГР, ТТГ, АКТГ и аргинина-вазопрессина. Сывороточная концентрация ПРЛ в норме или повышена. Нередко регистрируемая задержка костного возраста может быть признаком начала роста опухоли.

Приблизительно у 70% пациентов с краниофарингиомой присутствует кальцификация областей над турецким седлом или под ним (менее чем у 1% здоровых людей),

https://t.me/medicina_free

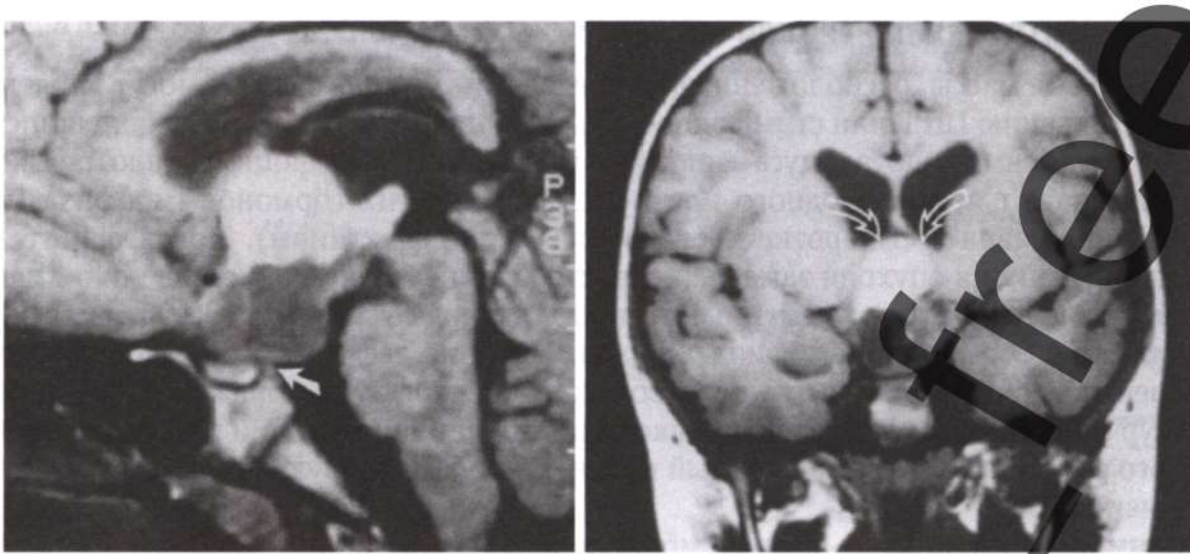


Рис. 3.39. Краниофарингиома у девочки 5 лет с низким ростом, головными болями в лобной области, нарушением зрения и медленным ростом в анамнезе. *Слева*. На Т1-взвешенном сагиттальном изображении по срединной линии виден участок гиперинтенсивности в верхней части и гипоинтенсивности в нижней части. Сочетание гиперинтенсивных и гипоинтенсивных очагов при отсутствии контрастного усиления — наиболее характерный признак краниофарингиомы. Обратите внимание на эрозию спинки турецкого седла (*указано сплошной стрелкой*) и яркое пятно в области нейрогипофиза. *Справа*. Т1-взвешенное изображение по венечной оси показывает распространение опухоли вверх в нижние лобные рога, сужение отверстия Монро и легкую гидроцефалию. *Полые стрелки* указывают верхнюю границу гиперинтенсивной области опухоли

а также патология турецкого седла, которую иногда обнаруживают случайно на рентгенограммах, снятых по другим показаниям, например по назначению ортодонта. При КТ (но не МРТ) регистрируют тонкие кальцификаты, которые не обнаруживают при рентгенографии черепа. Методом выбора диагностики при подозрении на краниофарингиому служит МРТ до и после введения гадолиния. Этот метод позволяет определить, является опухоль солидной или кистозной, а также выявить наличие гидроцефалии. При необходимости можно использовать КТ для идентификации кальцификатов (рис. 3.39).

Для лечения мелких краниофарингиом, расположенных внутри турецкого седла, можно использовать трансфеноидальную микрохирургию, однако более крупные опухолевые массы, расположенные над турецким седлом, обычно требуют краниотомии, при этом необходим индивидуальный подход. Сообщают о том, что 5-летняя выживаемость после хирургической операции составляет 88–94%, а 10-летняя — 70–92%, при этом 20-летняя выживаемость составляет 76%. Комбинация удаления ограниченного объема опухоли и облучения обеспечивает удовлетворительный неврологический прогноз, улучшает прогноз в отношении когнитивной и эндокринной функций по сравнению с попытками полного хирургического удаления. Частые и ранние рецидивы опухоли после предположительно полной резекции и прогрессирование опухоли после неполной резекции указывают на целесообразность лучевой терапии после хирургического вмешательства. К числу альтернативных подходов относится терапия протонным пучком, а также, главным образом при кистозной краниофарингиоме, введение радиоизотопов или склерозирующих веществ, таких как блеомицин или интерферон альфа [431]. Тем не менее предпочтительный подход к лечению для сохранеия наилучшего качества жизни до конца не определен, однако в его выборе могут помочь продольные исследования и рандомизированные мультинациональные исследования KRANIOPHARYNGEOM 2007.

Послеоперационные булимия и ожирение (ИМТ более чем на 5 SD выше нормы) могут носить выраженный характер и коррелируют с объемом поражения гипоталамуса по данным МРТ головного мозга. Повреждение вентромедиальных ядер

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

гипоталамуса (ассоциированное с повышением парасимпатической активности и гиперинсулинемией) или паравентрикулярных ядер может вызывать эти проявления. При этом может оказаться эффективной инсулиносупрессия. Краткосрочные исследования с наблюдением за такими пациентами показали эффективность бариатрической хирургии в лечении ожирения [435]. При проведении операции без вовлечения гипоталамуса снижается риск послеоперационных булимии и ожирения [436]. После хирургического лечения краниофарингиом возможны нарушения сна, включая даже нарколепсию и сонливость в дневное время, при этом терапия мелатонином может улучшать характер сна у некоторых пациентов [437]. Хотя терапия эндокринных осложнений более эффективна, сочетание недостаточности антидиуретического гормона (то есть несахарный диабет) и нарушения чувства жажды может представлять серьезную проблему. Кисту кармана Ратке чаще случайно выявляют при МРТ, но она может быть причиной симптомов, не отличимых от таковых при краниофарингиоме, в частности при ППС или задержке полового созревания [438]. Как правило, применяют хирургический дренаж и удаление стенки кисты.

ДРУГИЕ ОПУХОЛИ, ЛОКАЛИЗОВАННЫЕ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Герминомы (пинеаломы, эктопические пинеаломы, атипичные тератомы или дисгерминомы), а также другие опухоли ЦНС, развивающиеся из герминальных клеток, — наиболее часто встречаемые опухоли, расположенные вне турецкого седла. Они формируются в вышележащем участке гипоталамуса и в области шишковидного тела, в основном вызывают половой инфантилизм. Герминомы составляют 66% общего числа внутричерепных опухолей из зародышевых клеток, которые, в свою очередь, формируют 3–11% общего числа опухолей головного мозга у детей. Почти 84% гермином локализуются в области шишковидного тела и нейрогипофизальной области. Пик частоты выявления приходится на вторую декаду жизни и грудной возраст, чаще опухоль обнаруживают у мужчин [439]. Наиболее типичные симптомы — полидипсия и полиурия, реже нарушения зрения и патология роста и полового созревания, а также нарушения движений. Часто диагноз устанавливают с задержкой в несколько месяцев или лет, поскольку обнаруженные нарушения связывают с психическими расстройствами. Наиболее часто возникает дефицит вазопрессина и ГР, но также встречаются дефицит других гормонов передней доли гипофиза (включая гонадотропины) и повышение уровня сывороточного ПРЛ. Определение концентрации ХГЧ в цереброспинальной жидкости и сыворотке крови, а также оценка α-фетопротеина обеспечивают получение значимых опухолевых маркеров у детей и подростков с опухолями из герминативных клеток. Такие опухоли у мальчиков вызывают ГнРГ-независимое изосексуальное ППС за счет секреции ХГЧ (см. раздел «Преждевременное половое созревание»). Опухоли, секретирующие ХГЧ, вызывают ППС у мальчиков, но сообщают об одном случае развития аналогичного состояния у девочки.

Субэпендимальное распространение опухолей из эмбриональных клеток вдоль стенок дна III желудочка отмечают часто, при этом поражение может затрагивать даже нижние отделы спинного мозга и конский хвост. Для выявления изолированного увеличения воронки гипофиза целесообразно проведение МРТ с контрастированием. Для раннего обнаружения нужен периодический мониторинг посредством МРТ, особенно у больных несахарным диабетом [440]. От 1 года до 15 лет размер гипофиза увеличивается на 100%, а эпифиз обычно после 1-го года жизни не меняет своих размеров, и любое его увеличение в дальнейшем указывает на очаговое образование. Кисты эпифиза редко становятся причиной ППС.

Предпочтительным методом лечения опухолей, происходящих только из эмбриональных клеток, например гермином, служит облучение. Хирургическое вмешательство используют редко, за исключением биопсии для подтверждения диагноза [440]. Вместе с тем для снижения риска осложнений лучевой терапии в отдаленные сроки

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

применяют возможности химиотерапии. Сама по себе химиотерапия не может быть адекватным методом лечения, однако комбинация химиотерапии и лучевого лечения может привести к успеху [441, 442], и оба метода показаны при смешанных опухолях из эмбриональных клеток. Поскольку опухоли яичек из эмбриональных клеток иногда выявляют через несколько лет после успешной терапии опухолей ЦНС из герминативных клеток, показано долгосрочное наблюдение [443, 444].

Половой инфантилизм могут вызывать глиомы или астроцитомы гипоталамуса и зрительного нерва, которые развиваются как при нейрофиброматозе (болезни фон Реклингхаузена), так и как независимые нарушения. Наиболее частыми опухолями ЦНС, которые развиваются у детей, выживших после онкологических заболеваний и получавших облучение ЦНС, бывают глиомы и менингиомы. Часто эти опухоли развиваются в старшем подростковом возрасте [445].

Аденомы гипофиза. Лишь 2–6% всех нейрохирургическое вмешательств по поводу опухолей гипофиза проводят у детей или подростков, при этом частота составляет 1 случай на 1 млн детей [432]. Большинство функционирующих аденом гипофиза секретирует АКТГ, а пролактиномы, опухоли, секретирующие ГР, или нефункционирующие аденомы диагностируют реже. Большинство опухолей гипофиза относится к моноклональным образованиям, связанным с мутациями *GNAS*. Развитие опухолей гипофиза в подростковом возрасте может быть первым проявлением синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа или изолированной семейной аденомы гипофиза [446]. Современные чувствительные методики визуализации позволяют выявить наличие так называемых инциденталом гипофиза — случайно выявленных опухолей гипофиза при проведении исследования по причинам, не имеющим отношения к поиску этих опухолей [447]. В дальнейшем важны изучение секреторной активности такого образования, оценка его масс-эффекта и последующее наблюдение за изменениями размера. Однако чаще всего эти инциденталомы не связаны с отклонениями в половом созревании.

Пролактинома редко встречается у детей, но в каждом 5-м случае их выявляют в возрасте от 15 до 24 лет [448]. В исследовании 44 больных показано, что 61% пролактином относится к макроаденомам (чаще у мальчиков; отмечают гипопитуитаризм и задержку роста), а 39% — к микроаденомам (чаще у девочек; обычно регистрируют задержку полового созревания) [449]. Только у 2 из 29 пациенток отмечали собственно задержку полового созревания, хотя первичная аменорея была причиной обращения к врачу у 13 из 20 девочек, достигших пубертатного возраста. У девочек заболевание проявлялось олигоменореей и галактореей, у мальчиков — головной болью. Галакторею обычно выявляют только при сдавливании сосков (необходимо проводить анализ крови на ПРЛ перед подобным обследованием или через много часов после него, поскольку ручное воздействие на соски вызывает повышение уровня ПРЛ).

Дофаминергическая терапия обычно позволяет снизить уровень ПРЛ. Агонист дофамина бромокриптин снижает концентрацию ПРЛ в сыворотке крови и приводит к уменьшению размера опухоли. Это лечение эффективно и перед проведением хирургических вмешательств по поводу крупных макропролактином, а также при неполной резекции аденомы*. Эффективный метод лечения детей и подростков — трансфеноидальная резекция микропролактином. После снижения уровня сывороточного ПРЛ у девочек, как правило, наступает нормальное половое созревание и появляются менструации. После применения каберголина у девочки 16 лет по поводу макропролактиномы произошла апоплексия гипофиза [450]. Это осложнение зарегистрировано у взрослых, получавших бромокриптин, а также возможна регургитация в связи с недостаточностью трехстворчатого клапана [451]. Отмечена перекрестная реакция при

* Иногда консервативное лечение настолько эффективно уменьшает объем пролактином, что в дальнейшем отпадает необходимость в оперативном лечении. (*Примеч. редакции*)

https://t.me/medicina_free

использовании коммерческих тестов на содержание ПРЛ при высоких сывороточных уровнях макропролактина — комплекса IgG и мономерного ПРЛ, обладающих низкой биологической активностью *in vivo*. Это приводит к выявлению псевдогиперпролактинемии. Необходимо подтвердить высокий уровень биоактивного ПРЛ с помощью разделения на фракции после преципитации с полиэтиленгликолем [452].

ДРУГИЕ НАРУШЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К ЗАДЕРЖКЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Гистиоцитоз клеток Лангерханса (гистиоцитоз X, или болезнь Хенда–Шюллера–Крисчена) представляет собой клональную пролиферацию гистиоцитов Лангерханса или их предшественников. Это заболевание характеризуется инфильтрацией выстланных липидами гистиоцитов или пенистых клеток в коже, внутренних органах или костях [453]. Причина до конца не ясна, поскольку заболевание имеет как признаки опухоли, так и проявления иммунной реакции. Наиболее частым эндокринным проявлением бывает несахарный диабет, вызванный инфильтрацией гипоталамуса или воронки гипофиза, также возможны дефицит ГР и задержка полового созревания, могут страдать легкие, печень и селезенка, образуются кистоподобные области в плоских и длинных костях, а также в поясничном отделе позвоночника. Возникает флотация зубов с разреженной структурой нижней челюсти, отсутствием ряда зубов и увеличением промежутков между ними, а также экзофтальм, связанный с инфильтрацией орбиты. Поражение сосцевидного отростка или височной кости вызывает развитие хронического среднего отита. Терапия глюкокортикоидами, антинеопластическими препаратами и лучевая терапия потенциально эффективны в отношении выживаемости, но более чем у 50% пациентов развиваются отдаленные последствия или прогрессирование заболевания. Естественное течение этой редкой болезни с периодами нарастания и уменьшения симптоматики затрудняет обследование и подчеркивает важность использования национальных протоколов лечения [453].

Постинфекционные воспалительные очаги в ЦНС, патология сосудов и травма головы. Туберкулезные или саркоидные гранулемы ЦНС ассоциируются с задержкой полового созревания. Считается, что первый описанный случай адипозогенитальной дистрофии или синдрома Фрелиха был вызван не опухолью, а туберкулезной инфекцией.

Гидроцефалия может приводить к задержке полового созревания, которое подвергается обратному развитию при декомпрессии. К такому же результату может приводить сдавление субарахноидальной кистой.

Облучение ЦНС по поводу опухолей, в том числе злокачественных новообразований головы и шеи, а также лейкозов, может стать причиной постепенного нарастания гипоталамо-гипофизарной недостаточности [454]. Хотя облучение чаще приводит к дефициту ГР, отмечают и случаи дефицита гонадотропинов, гипотиреоз и снижение плотности костной ткани [455]. У женщин, получавших облучение по поводу острого лимфобластного лейкоза приблизительно в период менархе, нередко снижена фертильность [456], хотя средний возраст пациенток в данном долгосрочном исследовании составил чуть больше 20 лет, и при более длительном наблюдении данные по способности к оплодотворению могут измениться. Облучение ЦНС в раннем возрасте — фактор, предрасполагающий к развитию вторичных опухолей ЦНС через несколько лет после лечения первичной опухоли [455].

Синдром Фрелиха, или адипозодисгенез, — сочетание нескольких форм патологии эндокринных органов, включающих признаки ожирения и гипогонадизма, связанные с гипоталамо-гипофизарными нарушениями. Следует отметить, что оригинальное описание посвящено больному с туберкулезным поражением гипоталамо-гиофизарной оси.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм

При нарушении генератора пульсовой волны ГнРГ или гонадотропоцитов без формирования анатомического очага возможен селективный дефицит гонадотропинов, который носит название ИГГ (табл. 3.17 и 3.18) [457]. У мальчиков половое созревание не начинается к 14 годам, у девочек — к 13 годам, либо половое созревание неполное или носит преходящий характер. У мальчиков признаки дефицита тестостерона в период развития плода, связанного с дефицитом гонадотропинов,

Таблица 3.17. Изолированный дефицит гонадотропинов

• Чаще встречается у мужчин. • Семейный (чаще у женщин) или спорадический (чаще у мужчин) характер заболевания. • Нормальный рост для данного возраста, при отсутствии лечения высокий рост во взрослом возрасте. • Евнухоидные пропорции скелета. • Задержка костного возраста. • Яички небольших размеров, часто крипторхизм: диаметр <2,5 см в препубертатном возрасте; возможно, небольшие размеры полового члена. • Адренархе в соответствии с нормой. • Необходимо обследование на наличие аносмии или гипосмии (синдром Кальманна). • Обследование для выявления сопутствующих мальформаций (со стороны лица, ЦНС, скелета, почек)

Таблица 3.18. Характеристики синдрома Кальманна

Клинические признаки
• Дефицит ГнРГ: отсутствие или остановка полового созревания. • Аносмия или гипосмия. • В грудном возрасте микрофаллос; крипторхизм. • Нормальный рост, в том числе в детском возрасте. • Адренархе в соответствии с нормой. • Евнухоидное телосложение. • Сопутствующие дефекты средней линии (расщелина губы, расщелина нёба, патология черепа по средней линии). • МРТ: аплазия или гипоплазия ольфакторных луковиц и/или борозд
Распространенность
• Приблизительно 1 случай на 7500 мужчин, 1 случай на 50 000 женщин; в 10% случаев синдром Кляйнфелтера
Наследование
• Спорадические и семейные случаи, генетическая гетерогенность. • Х-сцепленные. • Х-сцепленное рецессивное (Kallmann et al.). • Делеция Х-хромосомы: Xp22.3 (Meitinger et al.). • Аутосомное. • Доминантное (ограничение по полу) (Santen, Paulsen, Merriam et al.). • Рецессивное (White et al.)
Анатомические изменения
• Дефекты развития. • Аплазия или гипоплазия ольфакторных луковиц и борозд. • Остановка миграции ГнРГ-нейросекретирующих нейронов из ольфакторной плакоды в медиальные базальные участки гипоталамуса

Примечание. Данные из Kallmann F., Schonfeld W.A., Barrera S.W. Genetic aspects of primary eunuchoidism // Am. J. Ment. Defic. 1944. Vol. 48. P. 203–236; Meitinger T., Heye B., Petit C. et al. Definitive localization of X-linked Kallmann's syndrome (hypogonadotropic hypogonadism and anosmia) to Xp22.3: close linkage to the hypervariable repeat sequence CRI-S232 // Am. J. Hum. Genet. 1990. Vol. 47. P. 664–669; Merriam G.R., Beitins I.Z., Bode H.H. Father-to-son transmission of hypogonadism with anosmia: Kallmann's syndrome // Am. J. Dis. Child. 1977. Vol. 131. P. 1216–1219; Santen R.J., Paulsen C.A. Hypogonadotropic eunuchoidism. I. Clinical study of the mode of inheritance // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1973. Vol. 36. P. 47–54; White B.J., Rogal A.D., Brown K.S. et al. The syndrome of anosmia with hypogonadotropic hypogonadism: a genetic study of 18 new families and a review // Am. J. Med. Genet. 1983. Vol. 15. P. 417–435.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

проявляются наличием микропениса (половой член нормальной формы, по длине меньше 2 см, что на 2,5 SD ниже средней длины у новорожденных мальчиков) либо неопущением яичек в мошонку. В некоторых случаях отмечают оба признака. Характерные проявления — препубертатные концентрации половых стероидных гормонов (тестостерона у мальчиков, эстрадиола у девочек) и низкие уровни гонадотропинов в сыворотке крови, либо показатель находится в пределах нормальных значений (нормальные базальные значения, но не секреторные). Отмечают низкую концентрацию половых стероидных гормонов и гонадотропинов, пульсовая секреция ЛГ фактически отсутствует, ответ ЛГ на введение ГнРГ или агонистов ГнРГ при тяжелой форме заболевания недостаточен. Регистрируют малые размеры яичек, часто их трудно отыскать, уровень ингибина В — показателя функции семявыносящих канальцев — в сыворотке крови ниже, чем при КЗПС, по данным первых исследований [458].

ИГГ может носить семейный (20–30% пациентов) либо спорадический характер. В отличие от опухолей ЦНС (при которых у пациентов отмечают дефицит ГР и задержку роста) и от КЗПС (когда у детей выявляют низкий рост для данного хронологического возраста), при ИГГ рост соответствует возрасту (рис. 3.40). Поскольку уровень половых стероидных гормонов, в частности эстрадиола, слишком низкий для закрытия эпифизарной зоны роста в нормальном возрасте, у детей отмечают длинные верхние конечности, несоразмерные возрасту, и снижение соотношения верхней и нижней частей тела (евнухоидное телосложение). При отсутствии лечения гипогонадизма рост продолжается, и во взрослом возрасте такие пациенты характеризуются нормальным ростом [440, 441, 459].

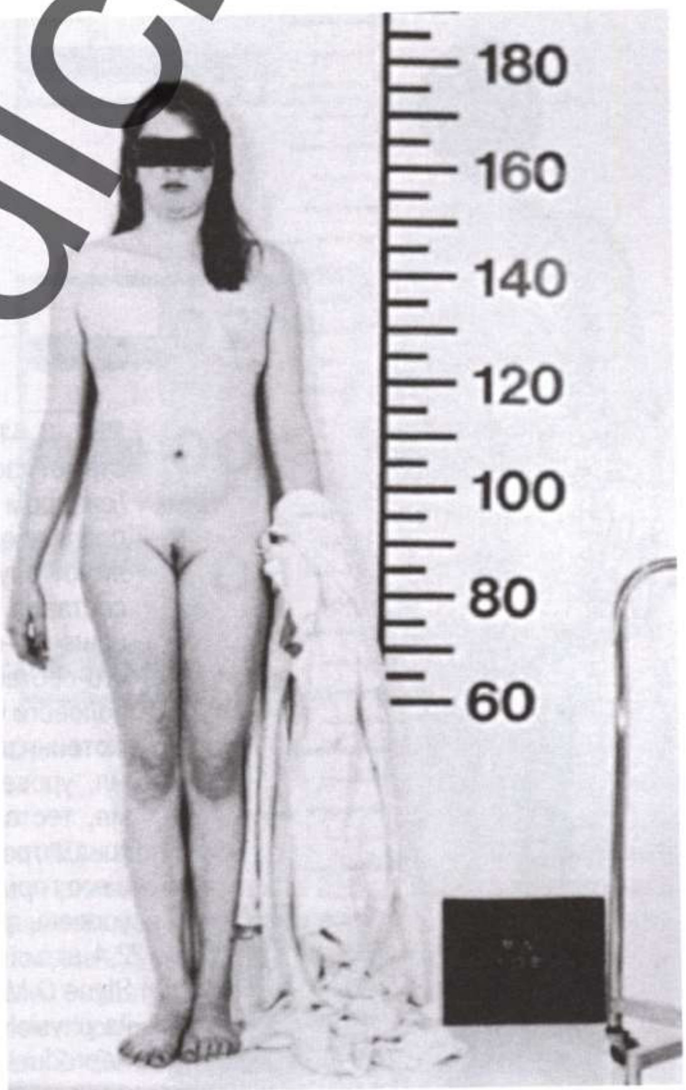


Рис. 3.40. У девушки 18 лет и 8 мес выявлен изолированный дефицит гонадотропинов (то есть половой инфантилизм и первичная аменорея). Ее рост составляет 173 см (+1 стандартное отклонение), масса тела 66,5 кг (+1 стандартное отклонение), костный возраст 13 лет. Андренархе с формированием лобкового оволосения отмечено в 13,5 года. На момент фотографирования лобковое оволосение соответствует 3-й стадии, зарегистрировано небольшое развитие молочной железы и соска, связанное с предшествующим коротким курсом терапии эстрогенами. Не выявлено действия эстрогенов на слизистую оболочку влагалища, неразвиты малые и большие половые губы. Обоняние соответствует норме. Уровень лютеинизирующего гормона в плазме крови (LER-960) после применения гонадотропин-рилизинг-гормона повысился от 0,5 до 1,8 нг/мл (препубертатный ответ). Эстрадиол в сыворотке крови не определяется. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата 92 мкг/дл (соответствует 2-й стадии лобкового оволосения). Обратите внимание на расхождение между адренархе и гонадархе. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19 и 3.30. [Из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Следует отметить, что приблизительно у 20% мужчин с ИГГ и тяжелой задержкой полового созревания отмечают спонтанное увеличение размера яичек и полное половое созревание [460]. Таким образом, необходимо длительное наблюдение за больными. В то же время при отсутствии полового созревания в период, соответствующий верхней границе возрастной нормы, не следует продлевать наблюдение до бесконечности в надежде на обратное развитие процесса, поскольку до такового может пройти много лет.

СИНДРОМ КАЛЬМАННА

Аносмия или гипосмия в результате агенеза или гипоплазии ольфакторных долей или борозд ассоциируется с дефицитом ГнРГ у пациентов с синдромом Кальманна — наиболее часто встречаемой формой ИГГ [461] (см. табл. 3.18). Это состояние впервые описано в 1856 г. при аутопсии мужчины в возрасте 40 лет с микропенисом, малым размером яичек, крипторхизмом и отсутствием ольфакторных луковиц. Кальманн сообщил о семейном характере этого заболевания в 1944 г. (рис. 3.41). Частота заболевания составляет 1 случай на 10 000 мужчин и 1 случай на 40 000 женщин. Несмотря на то обстоятельство, что утрата обоняния обычно коррелирует с выраженностью дефицита ГнРГ, даже при полной аносмии дефицит ГнРГ может носить частичный характер (см. раздел «Изолированный дефицит лютеинизирующего гормона») [462]. Поскольку больные сами часто не отмечают нарушения обоняния, необходимо исследование с поэтапным разведением сильно пахнущих веществ для выявления

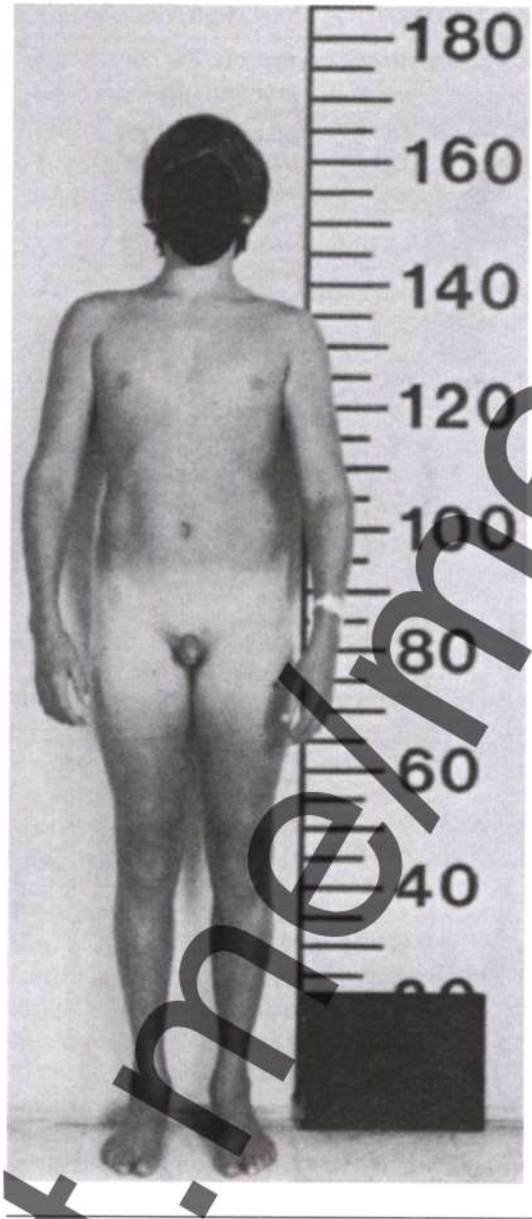


Рис. 3.41. У мальчика в возрасте 15 лет и 10 мес присутствуют изолированный дефицит гонадотропинов и аносмия (синдром Кальманна). У него не были опущены яички, но после введения 10 000 МЕ гонадотропина хорионического яички опустились и пальпируются в мошонке. Его рост составил 163,9 см (+1,5 стандартного отклонения); соотношение верхней и нижней частей тела составило 0,86, что соответствует евнухоидному телосложению. Размеры полового члена 6,3×1,8 см, яичек 1,2×0,8 см. Концентрация лютеинизирующего гормона в плазме крови меньше 0,3 нг/мл, уровень фолликулостимулирующего гормона 1,2 нг/мл, тестостерона — 16 нг/дл. После введения 100 мкг гонадотропин-рилизинг-гормона уровень лютеинизирующего гормона плазмы крови (LER-960) составил 0,7 нг/мл, уровень фолликулостимулирующего гормона (LER-869) — 2,4 нг/мл. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. [Из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

частичной аносмии. У пациентов с синдромом Кальманна либо нет ночной пульсовой секреции гонадотропинов, характерной для мальчиков в препубертате в норме, либо она значительно снижена. В то же время соответствующие значения в дневное время в норме. При этом и всех других типах гипогонадотропного гипогонадизма для мальчиков характерен крипторхизм [459]. Выраженность дефицита ГнРГ коррелирует с размером яичек. Приблизительно у половины мужчин с синдромом Кальманна отмечают микропению из-за отсутствия повышения уровня гонадотропинов гипофиза, обеспечивающего нормальное развитие плода (рис. 3.42).

Отмечают также ассоциированные с поражением дефекты: расщелины верхней губы, нёба, неполное срастание костей лица, судорожные расстройства, короткие пястные кости, *pes cavus*, нейросенсорную тугоухость (иногда выявляют при Х-сцепленной форме), мозжечковую атаксию и нистагм, нарушения со стороны глазодвигательных нервов, одностороннюю или иногда двустороннюю аплазию или дисплазию почек

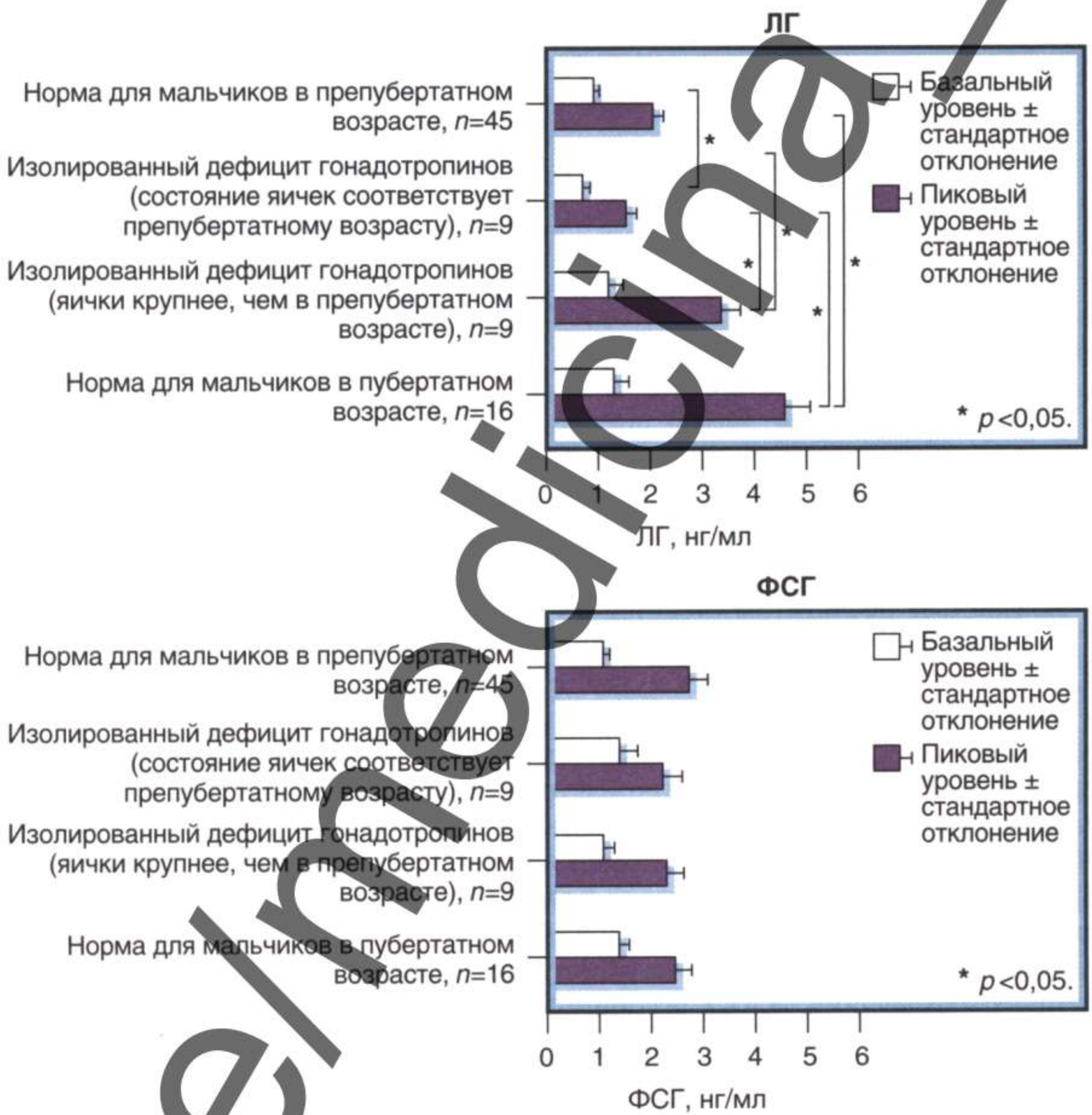


Рис. 3.42. Реакция со стороны лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов в сыворотке крови в ответ на введение гонадотропин-рилизинг-гормона у 25 мужчин с изолированным дефицитом гонадотропинов в сочетании с аносмией или без нее была классифицирована в соответствии с размерами яичек: препубертатными, или больше 2,5 см^3. Объем яичек у пациентов с показателем больше 2,5 см^3 достигал 4 см^3. Базальные уровни гонадотропинов и их пиковое значение после внутривенного введения 100 мкг гонадотропин-рилизинг-гормона представлены на рисунке ($p <0,05$). Для перевода в МЕ см. рис. 3.16. [Из Van Dop C., Burstein S., Conte F.A. et al. Isolated gonadotropin deficiency in boys: clinical characteristics and growth // J. Pediatr. 1987. Vol. 111. P. 684–692]

https://t.me/medicina_free

и зеркальные движения верхних конечностей (то есть бимануальную синкинезию) при Х-сцепленной форме (см. табл. 3.18).

В случае классического Х-сцепленного синдрома Кальманна нейроны, секретирующие ГнРГ в организме плода, не мигрируют из ольфакторной плакоды в медиальные ядра гипоталамуса, где они должны образовывать генератор пульсовой секреции ГнРГ. Вместо этого они формируют сплетение вокруг решетчатой пластинки и в твердой мозговой оболочке, под передним мозгом [340]. По данным МРТ устанавливают патологию или отсутствие ольфакторных луковиц или складок в сочетании с другими связанными с этим изменениями морфометрии головного мозга [463]. МРТ ольфакторных луковиц и бороздок в корональной и осевой проекциях выявляет односторонний или двусторонний дефект у 90% пациентов, что позволяет установить диагноз, особенно при поражении грудных детей и детей в препубертатном периоде (рис. 3.43).

Начиная с классического дефекта гена *KAL1* в Х-сцепленной форме синдрома Кальманна в первом описании этого заболевания, отмечено вовлечение все большего числа генов, однако пока только у 30% пациентов можно идентифицировать дефект генов. Описано дигенетическое и олигогенетическое наследование, объясняющее генетическую гетерогенность данного синдрома и вариации фенотипа при его семейном характере. Недавно у пациентов с ИГГ и синдромом Кальманна были выявлены мутации в генах, которые экспрессируются синхронно с фактором роста фибробластов 8 (FGF8 — от англ. *fibroblast growth factor*) (*FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4* и *FLRT3*), что подтверждает олигогенетический характер данного состояния [464].

Описаны различные делеции и мутации гена *KAL1*, включая большие и малые делеции (экзона), точечные мутации и разнообразные нонсенс-мутации, которые приводят к сдвигу рамки считывания и преждевременному появлению стоп-кодонов. Мутации *KAL1* чаще встречаются у людей японского происхождения, чем у европеоидных пациентов, и могут ассоциироваться с нормальной обонятельной функцией [465]. У некоторых людей без мутации гена *KAL1* с Х-сцепленным наследованием дефект может быть расположен в промоторном участке гена *KAL1*. При синдроме «генных последовательностей», при ассоциации синдрома Кальманна с Х-сцепленным ихтиозом, вызванным дефицитом стероидной сульфатазы, отмечают задержку умственного развития и точечную хондроплазию. Только в 14% семейных случаев и 11% спорадических случаев выявляют мутации гена *KAL1* на Х-хромосоме, однако у этих пациентов более вероятно полное отсутствие пульсовой секреции гонадотропинов и отсутствие миграции ГнРГ-нейронов в гипоталамус [466]. Гипогонадотропный гипогонадизм редко бывает вызван мутацией гена *KAL1* у женщин.

Аутосомная доминантная форма известна под названием синдрома Кальманна 2-го типа (KAL2), с этим заболеванием ассоциируется ген FGF1 (*FGFR1*, ранее названный *KAL2*) с локусом на генетичной карте 8p11.2–p11.1 и его лигандом FGF8. Мутации приводят к формированию аутосомно-доминантного синдрома Кальманна, аутосомно-доминантного нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма или задержке полового созревания. KAL2 ассоциируется с задержкой умственного развития, атрезией хоан, низким ростом, врожденными дефектами сердца и нейросенсорной тугоухостью. Проявления этого состояния более разнообразны, чем при KAL1.

Мутация гена *FGFR1* с утратой функции влияет на миграцию ольфакторных клеток в луковице. Аносмин 1 — нейрональный белок, может действовать через *FGFR1* и активировать сигнальный путь FGF. KAL1 частично избегает инактивации у женщин, и высказана гипотеза о том, что при поражении у женщин может образовываться достаточно KAL1, несмотря на гаплонедостаточность *FGFR1*, что позволяет поддерживать адекватную сигнальную систему FGF при сохранении ольфакторной функции и миграции ГнРГ-нейронов. Описан случай, когда в семье пациента с синдромом Кальманна у 4 женщин присутствовали мутации *FGFR1*, которые передались

https://t.me/medicina_free

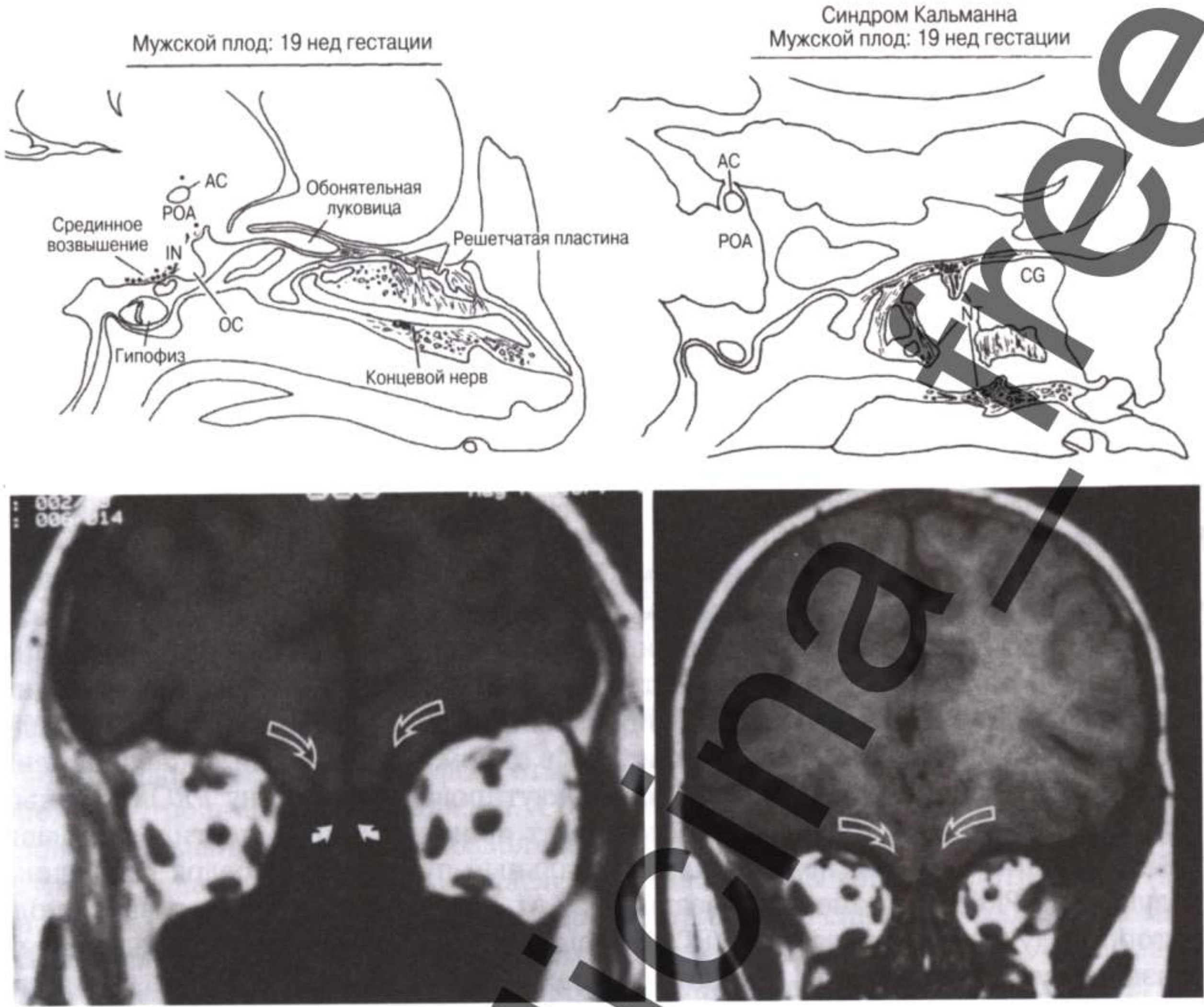


Рис. 3.43. Сравнение структуры головного мозга и полости носа у здорового плода мужского пола в возрасте 19 нед (*сверху слева*) и у плода мужского пола сходного возраста с синдромом Кальманна, вызванным X-хромосомной делецией в локусе Xp22.3 (*сверху справа*). В случае нормального развития головного мозга плода нейроны, секретирующие гонадотропин-рилизинг-гормон (ГнРГ) (*отмечены черными точками*), расположены в области гипоталамуса, включая медиальные ядра гипоталамуса и его переднюю область. Гипоталамическая гамартома в предсосочковой и ретрососочковой областях может стать эктопическим генератором пульса секреции ГнРГ. Небольшой кластер ГнРГ-нейронов расположен между волокнами окончания нерва, в нижней части перегородки носа. У плода с синдромом Кальманна ГнРГ-нейроны не определяются в области гипоталамуса, включая базальный отдел, медианное возвышение и предзрительную область. ГнРГ-клетки не мигрируют в головной мозг из участков их расположения в полости носа. Эти клетки формируют сплетение под передним мозгом, на дорсальной поверхности, решетчатой пластинке и в полости носа. AC — передняя комиссура; CG — петушиный гребень; IN — ядро воронки; NT — окончание нерва; OC — перекрест зрительных нервов; POA — предзрительная область. Внизу указаны результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга (корональная ось, T1-взвешенное изображение). *Внизу слева* — нормальные ольфакторные борозды (*полые стрелки*) и луковицы (*сплошные стрелки*) у мальчика в возрасте 15 лет. *Внизу справа* показано отсутствие ольфакторных борозд (*полыми стрелками*) и луковиц у 17-летнего мальчика с синдромом Кальманна, включающим аносмию и половой инфантилизм

потомкам мужского пола, несмотря на то обстоятельство, что у матерей были в норме репродуктивная функция и обоняние [467].

Несмотря на то что мутации гена *FGFR1* с приобретением функции ассоциируются с краниосиностозом, мутации с утратой функции не ассоциируются с несращением швов черепа. Сообщают об одном семейном случае мутации *FGFR1* (Arg622X) в домене тирозинкиназы, в котором проявления носили временный характер. У матери пробанда была задержка полового созревания, а у бабушки по материнской линии —

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

аносмия, в то время как у пробанда с KAL2 отмечали нормальный уровень ЛГ, синтез тестостерона и сперматогенез после предшествующей терапии тестостероном [468].

В исследованиях на мышах выявлено, что для раннего формирования ГнРГ-нейронов из эмбриональной ольфакторной плакоды необходимо связывание FGF8 как лиганда с *FGFR1* [469]. Приблизительно в 30% случаев мутации FGF8/FGFR1 с утратой функции ассоциируются с формированием расщелины нёба, в то время как мутации *FGFR1* иногда приводят к патологии хряща ушной раковины, носа или пальцев [470]. Наличие семейных случаев тяжелой патологии ушной раковины, гипоплазии нижней челюсти, дистрофии грудной клетки и других типичных проявлений, ассоциирующихся с мутацией Arg622 в гене *FGFR1*, дает основание для обследования на наличие гипогонадизма у пробанда [471]. Распространенность мутации *FGFR1* одинакова в популяции японцев и европеоидов. Хотя аплазия почек характерна для мутаций KAL1, а расщелины нёба и нарушения формирования зубов — для мутаций *FGFR1* в KAL2, эти отклонения возможны у пациентов с синдромом Кальманна без мутаций KAL1 или *FGFR1* [465].

В других случаях семейного синдрома Кальманна 3-го типа (KAL3) с очевидным аутосомно-рецессивным наследованием найдено повреждение гена *PROKR2*. У этих больных присутствуют односторонняя агенезия почек, гипотелоризм, расщелина губы и нёба, а также несращение костей черепа по средней линии. При мутациях гена *PROK2* или *PROKR2* отмечены фиброзная дисплазия, нарушение сна, тяжелое ожирение, синкинезия и эпилепсия, при этом в одном исследовании такое поражение выявлено у 3% пациентов с ИГГ. Мыши, нокаутированные по гену *PROK2* (раньше носившему название KAL4), который кодирует прокинетицин 2, пептид, состоящий из 81 аминокислоты, обеспечивающий сигнальный путь через G-белок-сцепленный продукт гена *PROKR2* (ранее называвшийся KAL3), имеют нарушения развития ольфакторных луковиц и миграции ГнРГ-нейронов [472]. С помощью этой модели были показаны мутации с утратой функции в генах *PROKR2* или *PROK2* у 9% пациентов с синдромом Кальманна [473], которые по большей части носили гетерозиготный характер, хотя также описаны гомозиготные и компаундные гетерозиготные мутации. В некоторых семьях прослежено аутосомно-доминантное наследование.

Эквивалентом гена фактора назального эмбрионального ГнРГ у мыши в организме человека (*Nelf*) служит *NELF*. Мутация данного гена выявлена у пациентов с ИГГ и синдромом Кальманна [474].

Мутации связывающего домена гена мембранного корецептора нейропилина-1 (*SEMA3A*) обнаружены у пациентов с синдромом Кальманна, они носили аутосомно-доминантный характер [475]. Эти мутации у некоторых пациентов сосуществовали с мутациями в других генах, ассоциированных с синдромом Кальманна, что подтверждает олигогенный характер данного расстройства.

Аутосомно-доминантные мутации в связывающем домене гена мембранного корецептора нейропилина-1 (*SEMA3A*) также выявлены у пациентов с синдромом Кальманна [475], в том числе у некоторых пациентов, у которых уже присутствовали мутации в других генах синдрома Кальманна, что также подтверждает олигогенный характер заболевания.

Приблизительно у 30% пациентов с синдромом Кальманна есть нарушения слуха, и из них у 38% выявляют гетерогенные мутации гена *SOX10* [476]. Глухота возможна и у пациентов с синдромом CHARGE (освещено ниже), но даже при отсутствии других признаков синдрома CHARGE показано обследование на наличие мутаций гена *SOX10*.

У пациентов с ИГГ и синдромом Кальманна выявляют также мутации в гене гепарин сульфат 6-O-сульфотрансферазы 1 (*HS6ST1*) [477]. Данная патология часто носит характер комплексного наследования, и у носителей этой мутации также возможны мутации генов *FGF1* и *NELF*. Таким образом, мутации *HS6ST1* может быть недостаточно для развития заболевания, но это дополнительный фактор. Недавно была показана

https://t.me/medicina_free

связь синдрома Кальманна с мутациями гена *HESX1* (выявлено при септооптической дисплазии, освещено ниже) [478] и *FEZF1* [479].

Синдром CHARGE характеризуется наличием ИГГ в сочетании с гипосмией, в том числе при отсутствии ольфакторных луковиц. В случаях семейного аутосомно-доминантного заболевания были выявлены мутации в *CHD7*, которые кодируют хроматин-моделирующий фактор и определяются у немногих пациентов с синдромом Кальманна и некоторых больных ИГГ при наличии мутаций с утратой функции. Гипогонадотропный гипогонадизм следует выявлять при признаках синдрома CHARGE, особенно при наличии глухоты и гипоплазии полукружных каналов [480].

Таким образом, различные фенотипы синдрома Кальманна связаны с гетерогенными мутациями. К примеру, у 20-летнего мужчины с полной клинической картиной синдрома Кальманна был брат-близнец (подтверждено генетической дактилоскопией), у которого выявлена только аносмия при нормальном взрослом фенотипе и нормальных показателях концентрации тестостерона и гонадотропинов в плазме крови.

К числу других дефектов, которые могут влиять на миграцию ГнРГ-нейронов, относятся мутации генов молекул адгезии нейронов и связанных с ними белков, таких как тенасцин, ламинин и фосфакан. Различные гликоконъюгаты также могут быть вовлечены в эти процессы.

ДРУГИЕ ФОРМЫ ИЗОЛИРОВАННОГО ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Очевидный генетический дефект отмечают лишь в 15% случаев нормосмического гипогонадотропного гипогонадизма. Сопоставление генетических исследований на человеке и мышиных моделях позволило открыть многие гены, которые участвуют в регуляции гонадотропинов [481]. Наследственные формы гипогонадотропного гипогонадизма (табл. 3.19) при отсутствии других признаков синдрома Кальманна могут выявляться при аутосомно-доминантном (генетический локус 19p13.3, 9q34.3), аутосомно-рецессивном (8p21–p11.2) или X-сцепленном рецессивном (Xp21) [482, 483] наследовании. Сообщают о выявлении мужчин с мозжечковой атаксией и дефицитом синтеза гонадотропинов в семьях пациентов с X-сцепленным наследованием (возможна вариантная форма синдрома Кальманна). Гипогонадотропный гипогонадизм может ассоциироваться с множественным лентигинозом и синдромом базальноклеточного невуса.

Мутации гена ГнРГ. Создается впечатление, что ген ГнРГ (*GNRH1*) — вероятный кандидат на роль ведущего фактора развития гипогонадотропного гипогонадизма, однако, несмотря на то обстоятельство, что мутации гена рецептора ГнРГ (*GNRHR*) были выявлены много лет назад, мутации гена *GNRH1* не были описаны до 2009 г. У мышей (hyg/hyg) описана аутосомно-рецессивная форма с делецией части гена *Gnrh*. Миграция ГнРГ-нейронов в медиальные ядра гипоталамуса оставалась нормальной на этих мышиных моделях [486].

Мутации *GNRH1* — очень редкое состояние, которое отмечают менее чем у 1% пациентов в изолированных популяциях и, вероятно, значительно реже в общей популяции. Гомозиготная мутация *GNRH1* у человека со сдвигом рамки считывания и вставкой аденина в положение 18 нуклеотида (c.18–19insA) в последовательности, кодирующей N-концевой сегмент белка-предшественника ГнРГ, содержащего сигнальный пептид (prepro-GnRH), была выявлена у брата и сестры с нормосмической формой ИГГ в подростковом возрасте [485]. При экспрессии *in vitro* мутантный пептид обладает иммунореактивностью ГнРГ. У 1 из 310 пациентов с тяжелым врожденным нормосмическим ИГГ (с наличием микропениса, двустороннего крипторхизма и отсутствием полового созревания) была выявлена гомозиготная мутация со сдвигом рамки считывания, которая предположительно привела к отщеплению трех C-концевых аминокислот от декапептида ГнРГ и досрочному формированию стоп-кодона [486]. Из 4 пациентов с нормосмическим ИГГ у 1 отмечена смысловая мис-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.19. Молекулярные основы нарушений развития, ассоциированных с гипогонадотропным гипогонадизмом

Ген	Фенотип	Симптомокомплекс для данного фенотипа
ИГГ		
Синдром Кальманна или нормосмическая форма ИГГ (при одинаковом мутантном гене)		
KAL1 (Xp22.3)	Синдром Кальманна с Х-сцепленным наследованием	Аносмия/гипосмия, агенезия почек, дискинезия
FGFR1 (KAL2) (8p11.2)	Синдром Кальманна с аутосомно-доминантным наследованием (± рецессивным)	Аносмия/гипосмия, расщелина губы/неба
FGF8 (лиганд для FGFR1) (10q25)		
NELF (9p34.3)	Синдром Кальманна (?) с аутосомно-доминантным наследованием	
PROK2 (3p21.1)	Синдром Кальманна с аутосомно-рецессивным наследованием	
*PROKR2** (20p12.3)		
CHD7 (8p12.1)	Аутосомно-доминантная форма (у некоторых пациентов)	Синдром CHARGE, включая гипосмию
Нормосмический ИГГ		
GNRH1 (8p21–11.2)	Аутосомно-рецессивный	
*GNRHR** (4q13.2–3)	Аутосомно-рецессивный (± доминантный)	
*GPR54** (19p13.3)	Аутосомно-рецессивный	
SNRPN		СПВ
Отсутствие функции участка отцовской хромосомы 15q11–q13 или дисомия материнских хромосом		Ожирение
LEP (7q31.3)	Аутосомно-рецессивный	Ожирение
LEPR (1p31)	Аутосомно-рецессивный	Ожирение
NR0B1 (DAX1) (X21.3–21.2)	Х-сцепленный рецессивный	Гипоплазия надпочечников
TAC3 (12q13–12)	Аутосомно-рецессивный	
TACR3 (4q25)	Аутосомно-рецессивный	
Множественный дефицит гормонов гипофиза		
PROP1 (POU1F1)	Аутосомно-рецессивный: ГР, ПРЛ, ТТГ и ЛГ/ФСГ (реже в дальнейшем дефицит АКТГ)	
HESX1 (RPX)	Аутосомно-рецессивный и гетерозиготные мутации	Септооптическая дисплазия
	Множественный дефицит гормонов гипофиза, включая несахарный диабет, дефицит ЛГ/ФСГ (редко)	
LHX3	Аутосомно-рецессивный: ГР, ПРЛ, ТТГ, ФСГ/ЛГ	Ригидность шейного отдела позвоночника
PHF6	Х-сцепленный: ГР, ТТГ, АКТГ, ЛГ/ФСГ	Синдром Берьесона–Леманна: задержка умственного развития; изменение лица

* G-белок-связанный рецептор.

Примечание. CHD7 — хроматин-ремоделирующий фактор; DAX1 — чувствительный к дозе, критический участок Х-хромосомы, отвечающий за ВГН; GPR54 — кисспептин G-белок-связанный рецептор 54; *HESX1* — homeobox gene expressed in ES cells; ИГГ — идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм; LEP — лептин; *LHX3* — lim homeobox gene 3; NELF — назальный эмбриональный ЛГ-рилизинг-фактор; NR0B1 — ядерный рецептор семейства 0 группы В, член 1; *PHF6* — растительный гомеодомен-подобный пальчиковый ген; PROK2 — прокинетин 2; PROP1 — prophet of Pit-1; R — рецептор; SNRPN — малый ядерный рибонуклеопротеин, полипептид SmN; TAC3 — нейрокинин 3.

https://t.me/medicina_free

сенс-мутация в 8-й аминокислоте ГнРГ-декапептида; у 1 — нонсенс-мутация, которая вызвала преждевременное прекращение синтеза ГнРГ-ассоциированного пептида, на С-конце ГнРГ декапептида в рамках ГнРГ-предшественника. У 2 выявлены последовательные варианты, приведшие к смысловым заменам аминокислот в сигнальном пептиде и ГнРГ-ассоциированном пептиде.

Мутации рецептора ГнРГ. Мутации гена, кодирующего рецептор ГнРГ 1-го типа (*GNRHR*, локус 4q21.2), сопряженный с G-белком, состоящим из семи трансмембранных доменов, приводят к семейному и спорадическому гипогонадотропному гипогонадизму различной степени выраженности в сочетании с нормосмией. Мутации *GNRHR* выявляют приблизительно в 40–50% случаев семейного аутосомно-рецессивного ИГГ с нормосмией и в 17% всех спорадических случаев ИГГ с нормосмией.

Показано, что мутации при гипергонадном гипогонадизме с заменой аминокислот во внеклеточном N-концевом домене (Thr32Ile), второй внеклеточной петле (Cys279Tyr), третьей внутриклеточной петле (Leu266Arg) и шестой трансмембранной спирали (Cys279Tyr) действуют на специфическое связывание ГнРГ [487, 488]. За исключением Thr32Ile, значимого накопления инозитолфосфата, после стимуляции ГнРГ отмечено не было, что указывает на утрату функции даже при полном связывании. Однако повышение дозы ГнРГ обеспечивало стимуляцию субъединицы гонадотропина и ГнРГ-промоторов, а также возможность частичной активации киназы 1, регулируемой внеклеточным сигналом, и стимуляции активности цАМФ — отвечающего элемента (CRE): люциферазы. При применении более высокой дозы ГнРГ у пациентов с мутацией Cys200Tyr происходила стимуляция субъединицы гонадотропина и активности промотора GnRHR, поскольку данный мутантный ген вызывает снижение экспрессии рецептора на поверхности клетки.

Мутации другого гена рецептора ГнРГ у человека (*GNRHR*) в высококонсервативной последовательности, локализованной во второй трансмембранной спирали, влияют на связывание *GNRHR*-эффектора из-за утраты поверхностной экспрессии рецептора. Это нарушение приводит к выраженным тяжелым проявлениям ИГГ [489].

Определенные дефекты ГнРГ-рецептора способны подвергаться обратному развитию при использовании фармакологических препаратов, проникающих через мембрану, которые могут действовать как складной шаблон, шапероны, которые устраняют структурные дефекты, вызванные мутациями, и обеспечивают функционирование (то есть связывание с лигандами и восстановление способности рецептора присоединяться к эффекторному веществу) [490]. Это свойство может стать основой терапевтического подхода к лечению болезней, вызванных этой и другой мутациями в рецепторах, приводящими к неправильному складыванию белка.

Клиническая картина у больных с мутациями рецептора ГнРГ гетерогенна, и нарушение передачи сигнала в значительной степени вариабельно (например, отмечают различные проявления ИГГ, половой инфантилизм, выраженную задержку пубертата с обратным развитием во взрослом возрасте, сравнительно мягкий гипогонадизм и нарушение способности к оплодотворению) даже в рамках одной семьи, особенно у пациентов с компаундными гетерозиготными мутациями. При гомозиготной мутации изменение фенотипа связано с целым рядом мутаций. Вместе с тем при наличии моноаллельного поражения взаимосвязь отсутствует, что может быть обусловлено взаимодействием с другими генами [491].

При всех типах врожденного дефицита гонадотропинов у мужчин вероятно формирование микропениса (длина полового члена <2,0 см при рождении и в грудном возрасте) из-за с недостатка стимуляции яичек фетальным гонадотропином в последней половине беременности. У мальчиков с врожденным дефицитом ГР отмечают микропенис даже при нормальном функционировании гонадотропинов. Поскольку терапия тестостероном эффективно увеличивает размеры пениса (см. обсуждение ниже), таким пациентам не показана трансформация пола [492].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Мутации оси KISS1/KISS1R. Ось KISS1/KISS1R увеличивает амплитуду сигнала ГнРГ в пубертатном периоде. Мутации KISS1/KISS1R встречаются редко, но они очень важны. Из 30 пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом с нормосмией у одного выявлены две миссенс-мутации в KISS1R (Cys223Arg в пятой трансмембранной спирали и Arg297Leu в третьей внеклеточной петле). Первая мутация не сопровождалась активными проявлениями, а последняя проявила себя в виде слабого снижения сигнала [493]. Гомозиготные делеции 155 нуклеотидов в гене *KISS1R*, окружающих акцепторный участок сплайсинга, соединение «интрон 4–экзон 5» и части экзона 5 были выявлены у всех пораженных членов семьи с ИГГ [494], однако у тех родственников, у которых симптомы отсутствовали, не выявлена делеция или отмечен единственный мутантный аллель. У другого члена семьи была мутация Leu48Ser во второй внутриклеточной петле (IL2) KISS1R, а еще у одного — две отдельных мутации в гене [320] *Arg331Xaa* и *Xaa399Arg*. У последнего пациента была снижены секреция ГнРГ и ответ на его введение. В линии мышей с пересаженным пораженным геном зафиксирован гипогонадотропный гипогонадизм со снижением уровня ГнРГ в гипоталамусе, но с ответом на введение ГнРГ или гонадотропина. Стимуляция агонистом может стабилизировать участок переключения IIGα для открытия переключения IIGα и облегчения обмена ГДФ и ГТФ [495]. Мутация Leu148Ser не влияет на экспрессию, способность связывания с лигандами или сеть взаимодействия с белками KISS1R, однако обнаружено выраженное снижение различных функциональных ответов KISS1R.

Х-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм. Редкий случай делеции или мутации в гене врожденной гипоплазии надпочечников с чувствительной к дозе А-трансформации пола на Х-хромосоме (*NR0B1*, ранее называвшийся *DAX1*; локус Xp21.3–p21.2) приводит к Х-сцепленному рецессивному нарушению адренокортикального органогенеза [496]. Ген кодирует орфанный рецептор, член суперсемейства ядерного рецептора, который предположительно является репрессором транскрипции и расположен в локусе Xp21. Двойная доза *NR0B1* ассоциируется с женским фенотипом или неопределенными половыми органами с генотипом 46,XY. Белок NR0B1 содержит новый домен в N-конце, в состав которого входят два уникальных мнимых мотива цинкового пальца, и С-конец, содержащий домен, связывающий сохраненный лиганд, который связывается с ДНК, локализуется в ядре и содержит домен, прекращающий транскрипцию. Последний — антагонист функции трансактивации SF1 (также называется NR5A1). NR0B1 содержит элемент ответа SF1 в 5'-промоторном регионе, который является другим орфанным членом суперсемейства ядерного рецептора гормона. NR0B1 и SF1 экспрессируются в надпочечниках, половых железах, гипофизе и гипоталамусе, что повышает вероятность важного взаимодействия между этими генами и их продуктами.

Редкие отклонения NR0B1 характеризуются тяжелым глюкокортикоидным, минералокортикоидным и, на момент достижения полового созревания андрогенным дефицитом. Аномальная структура коры надпочечников напоминает фетальную зону, поскольку кора состоит из дезорганизованных вакуолизированных гигантских клеток на фоне нормальной зрелой коры. Тяжелая первичная надпочечниковая недостаточность с гипонатриемией, гиперкалиемией, ацидозом и гипогликемией характеризуется задержкой роста, рвотой, плохим питанием, дегидратацией, сосудистым коллапсом, гиперпигментацией и приводит к летальному исходу при отсутствии раннего лечения у пораженных мальчиков.

Адренолейкодистрофия может манифестировать надпочечниковой недостаточностью задолго до появления неврологических симптомов, и некоторые случаи Х-сцепленной болезни Аддисона могут быть адренолейкодистрофией. Этот симптомокомплекс входит в дифференциальный поиск при гипоплазии надпочечников. Активность ренина плазмы высокая, уровни кортизола и альдостерона в плазме крови низкие. Симптоматическая надпочечниковая недостаточность может проявляться в позднем детском возрасте. У грудных детей мужского пола обычно преобладают

https://t.me/medicina_free

симптомы потери соли, однако можно выявить дефицит кортизола, и надпочечниковая недостаточность включает дефицит секреции стероидов сетчатой зоны, ДГЭА и ДГЭАС. Ранний признак повышения уровня АКТГ — усиление пигментации кожи. Менее чем у половины детей не опущены яички, иногда встречается микропенис, в некоторых случаях патология мочеполовой системы и утрата слуха. У мальчиков без клинических признаков недостаточности надпочечников в грудном возрасте часто отмечают более плавное развитие симптомов в детском и взрослом возрасте.

В семье, где у двух мальчиков присутствовали гемизиготная нонсенс-мутация *NR0B1* и надпочечниковая недостаточность, начиная с периода новорожденности, у тети по материнской линии, гомозиготной по мутации, были половой инфантилизм и первичная аменорея, но даже после нескольких десятилетий наблюдения сохранялись нормальные функции надпочечников. У деда по материнской линии с той же мутацией симптомов не было [497]. На примере данной семьи можно увидеть ограничение и сложный характер взаимодействия генотипа и фенотипа. Чаще в связи с гипогонадотропным гипогонадизмом отсутствуют признаки полового созревания на момент достижения соответствующего возраста (например, увеличение яичек, появление лобкового и подмышечного оволосения), а концентрации сывороточных ФСГ, ЛГ и тестостерона находятся на низком уровне. У некоторых женщин-носителей мутации *NR0B1* типичное проявление — задержка полового созревания.

Интрагенные мутации в *NR0B1* (то есть мутации со сдвигом рамки считывания, нонсенс-мутации и миссенс-мутации) показывают, что гипогонадотропный гипогонадизм представляет собой врожденное нарушение вследствие мутации единственного гена, а не результат последовательного вовлечения генов. Ген *NR0B1* экспрессируется в коре надпочечников, яичках (и в меньшей степени в яичниках), а также в гипоталамусе и гипофизе. Характерно наличие признаков дефицита ГнРГ и отклонения функций гонадотропоцитов, что ведет к формированию смешанной картины дефектов гипоталамуса и врожденных дефектов гонадотропоцитов с отсутствием или нарушением пульсовой секреции ЛГ. Даже при нормальном базальном уровне иммунореактивного ЛГ и ФСГ создается впечатление об отсутствии их биологической активности. У некоторых мальчиков с этим заболеванием генератор пульса ГнРГ и гипофизарный аппарат по синтезу гонадотропинов не поражены и сохраняют свои функции в грудном и раннем детском возрасте, а дефекты синтеза ГнРГ и гонадотропоцитов не проявляются до более позднего возраста или возникают только в перипубертатном периоде. У некоторых мужчин с этим состоянием выявлена азооспермия, не чувствительная к лечению гонадотропином [480, 482, 498, 499].

Делеция локуса врожденной гипоплазии надпочечников (в Xp21) может включать гены глицеролкиназы и мышечной дистрофии Дюшенна при центромерном распространении или вызывать задержку умственного развития при теломерном распространении, что приводит к формированию синдромов генной последовательности.

Другие мутации X-хромосомы могут ассоциироваться с ИГГ. Сообщают о двух братьях с гипогонадотропным гипогонадизмом, ожирением и низким ростом, ассоциированным с перицентрической инверсией (X), унаследованной от матери (p11.4q11.2). Поскольку точка нарушений не связана с другими генами, ассоциированными с нарушением полового созревания, неясно, это функциональная взаимосвязь или случайное совпадение [500].

ДРУГИЕ СЛУЧАИ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Нейрокинин B (кодируется *TAC3*) — член суперсемейства тахикининов, включающего 127 нейропептидов, в том числе вещество P и нейрокинин A. Родственный ему, сцепленный с белком G рецептор 126 — NK3R, кодируется *TACR3*. В исследовании были показаны мутации с утратой функции в этой системе у пациентов с семейным врожденным гипогонадотропным гипогонадизмом. Проведение пульсового введения ГнРГ приводило к восстановлению секреции гонадотропинов [501, 502] (рис. 3.44).

https://t.me/medicina_free

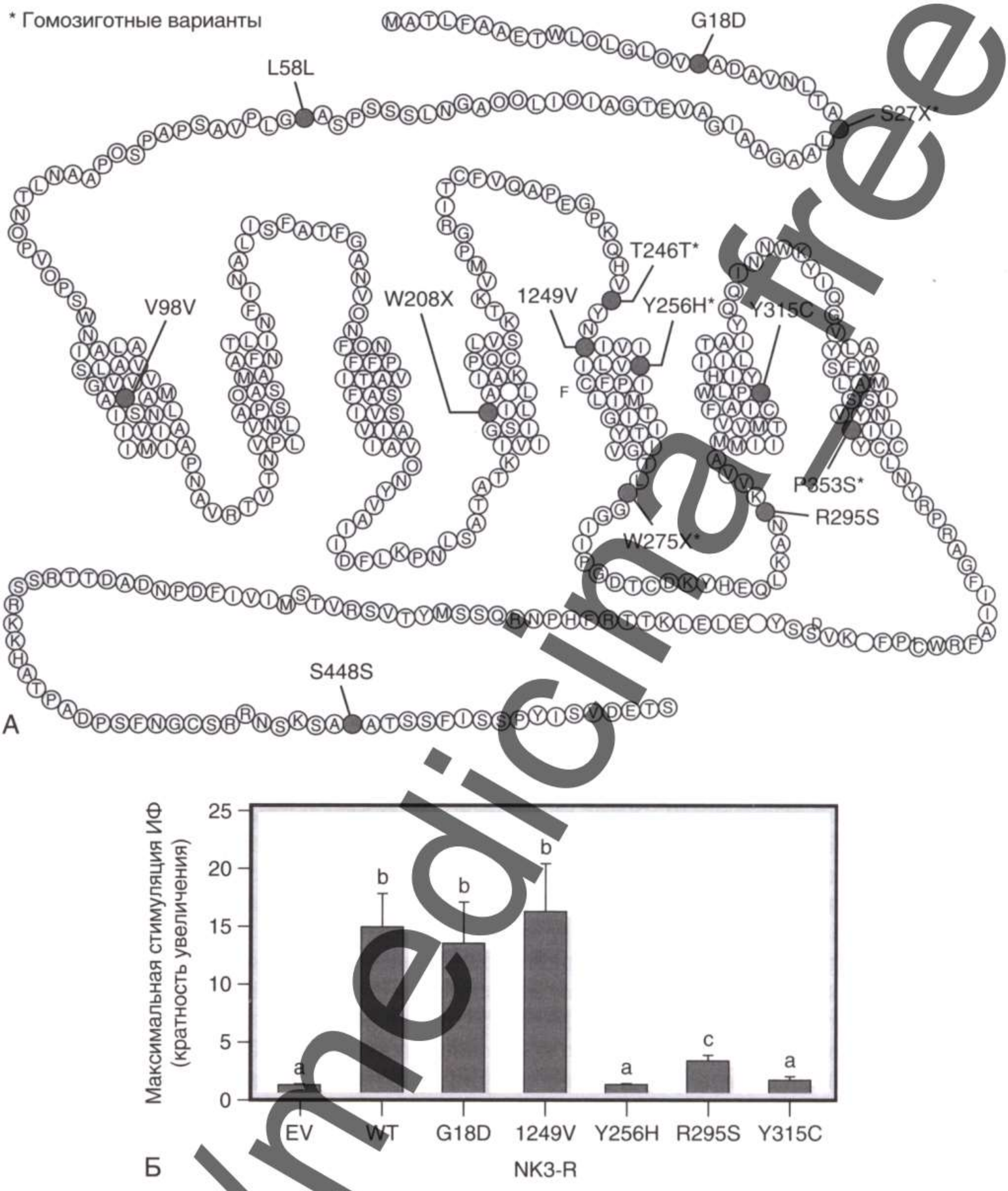


Рис. 3.44. А — схематичное изображение мутаций в NK3-R, который кодируется *TAC3*. Б — влияние мутаций *TAC3* на нейрокинин В (NKB)-опосредованную активацию трансдукции сигнала. Клетки COS-7, трансфицированные генами дикого типа G18D, I249V, Y256H, R295S и Y315C NK3-R или пустым вектором (EV — от англ. *empty vector*), обрабатывали нейрокинином В (10^{-7} М) в течение 1 ч. Существенное накопление инозитолфосфата (ИФ) отмечено в клетках, трансфицированных WT, G18D или I249V NK3-R. И напротив, было отмечено выраженное снижение NKB-стимулированного синтеза ИФ в клетках, трансфицированных Y256H, R295S или Y315C NK3-R или EV. Буквы *a*, *b* и *c* обозначают существенное отличающееся кратное увеличение накопления ИФ. [Из Gianetti E., Tusset C., Noel S.D. et al. *TAC3/TACR3* mutations reveal preferential activation of gonadotropin-releasing hormone release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 2857–2867]

https://t.me/medicina_free

В исследовании с участием 345 пациентов с нормосмическим гипогонадотропным гипогонадизмом было выявлено 13 редких отдельных вариантов кодирования нуклеотидной последовательности [три 108-нонсенс, шесть смысловых и четыре несмысловых мутации (для одной предполагается влияние на сплайсинг)] в гене *TACR3* и одна гомозиготная делеция по 109-й паре оснований, которая привела к полной утрате нейрокинина В. Из 16 мужчин, в отношении которых была доступна информация по фенотипу, у 15 присутствовал микрофаллос, и ни у одной из женщин не отмечено спонтанного телархе. При обследовании после прекращения терапии у 6 из 7 мужчин и 4 из 5 женщин рецидивировали признаки гипогонадизма [503]. Постоянные инфузии кисспептина у двух больных с мутациями нейрокинина В (TAC3) с утратой функции или его рецептора (TAC3R) приводили к пульсовой секреции гонадотропинов, иными словами введение кисспептина в виде пульсов не является обязательным для восстановления пульсовой секреции ГнРГ [331].

Мутации гена конвертазы 1 прогормона (*PCSK1*, также называется *PC1*) приводят к выраженному ожирению, гипокортизолемии, дефектам превращения проинсулина в инсулин, что ведет к гипогликемии, несахарному диабету и частичному ИГГ у детей и, хотя не препятствует спонтанному половому созреванию, ведет к первичной аменорее. Гипогонадотропный гипогонадизм, вероятно, связан с нарушением процессинга ГнРГ или нейропептидов, участвующих в его секреции. У других пациентов обнаруживают нарушения работы желудочно-кишечного тракта, мальабсорбцию моносахаридов и жиров в тонкой кишке и повышение уровня прогастрина и проглюкагона, что демонстрирует патологический характер процессирования прогормона в энтероэндокринных клетках [504].

Изолированный дефицит ЛГ (синдром фертильного евнуха) ассоциируется с дефицитом синтеза тестостерона (который отвечает на назначение ХГЧ) и снижением вирилизации в присутствии яичек нормального объема и вариабельном сперматогенезе. Это нарушение может носить идиопатический характер или быть связано с новообразованиями гипоталамуса и гипофиза. Гомозиготная мутация Gln106Arg в первой внеклеточной петле рецептора ГнРГ в локусе гена 4q21.2 ассоциировалась с нормальным объемом яичек (17 мл), но при этом отмечены низкие значения содержания гонадотропина, отсутствие его пульсирующей секреции и низкие значения концентрации тестостерона [505] у одного пациента. После применения ХГЧ у него был зарегистрирован достаточно выраженный сперматогенез, что позволило ему стать отцом ребенка. После прекращения лечения ХГЧ содержание тестостерона соответствовало взрослому возрасту, происходила пульсовая секреция гонадотропина, подтверждая обратимый характер течения синдрома.

Изолированный дефицит ФСГ. Гомозиготные или сложные гетерозиготные мутации β-субъединицы ФСГ описаны у трех женщин и у двух мужчин с задержкой полового созревания или недостаточным развитием вторичных половых признаков, а также с первичной аменореей при нормальном адренархе у женщин [506]. При этом концентрация ЛГ была повышена, сывороточный уровень эстрадиола снижен, а иммуноактивный ФСГ отсутствовал. У двух из трех женщин выявлена гомозиготная нонсенс-мутация (Val61X) в гене β-субъединицы ФСГ в локусе 11p13, а у третьей изменения носили сложный гетерозиготный характер (Cys51Gly/Val61X). У женщины имелись антральные фолликулы, но отсутствовало их развитие, то есть ФСГ не всегда нужен для формирования антральной стадии фолликула. У двух мужчин зафиксированы азооспермия, маленькие мягкие яички и отсутствие сывороточного ФСГ. У одного половое созревание протекало нормально, с нормальным содержанием ЛГ и тестостерона, при этом обнаружена миссенс-мутация (Cys82Arg), а у другого отмечены некоторое замедление полового созревания, низкий уровень тестостерона и ингибина В, высокое содержание ЛГ и нонсенс-мутация (Val61X). Низкий уровень тестостерона может указывать на роль ФСГ в образовании тестостерона.

https://t.me/medicina_free

Мутации рецептора ФСГ. Отмечено развитие гипергонадотропного гипогонадизма при редких мутациях рецепторов ФСГ [506]. У женщин выявлено несколько мутаций, но только у 5 мужчин обнаружена гомозиготность по мутации финского гена *FSHR* p.Ala189Val. У женщин была аменорея, но у некоторых мужчин сохранялась способность к оплодотворению, и у всех отмечено нормальное половое созревание с нормальным или несколько уменьшенным размером яичек. Создается впечатление, что дефект рецептора ФСГ вызывает менее выраженные нарушения по сравнению с отсутствием лиганда.

Порок развития средней линии

Септооптическая или оптическая дисплазия связана с патологическими особенностями развития прозэнцефалона, что приводит к формированию мелких диспластичных бледных зрительных дисков с двойным контуром и маятникообразным (с равномерным движением со стороны в сторону) нистагмом; возможна слепота. Дефект гипоталамуса способен вызывать дефицит ГР, несахарный диабет, а также дефицит АКТГ, ТТГ и гонадотропинов. В результате этого могут возникать низкий рост и замедление полового созревания, однако альтернативным вариантом бывает ППС [507]. Прозрачная перегородка часто отсутствует в сочетании с оптической гипоплазией или дисплазией, которые часто выявляют с помощью инструментальных методов [508]. В серии исследований, проведенных в Университете Калифорнии Сан-Франциско, дети с данным синдромом рождались у более молодых матерей. Возможно развитие гипоплазии гипофиза в связи с отсутствием стимулирующих факторов со стороны гипоталамуса, а нейрогипофиз может иметь эктопическую локализацию, которую выявляют с помощью МРТ, помогающей идентифицировать расположение задней доли гипофиза.

Это состояние обычно носит спорадический характер, однако сообщают о семейных случаях с вовлечением факторов транскрипции HESX1, SOX2, SOX3 и OTX2 [510].

Синдром одиночных медиальных резцов верхней челюсти ассоциируется с одноименным дефектом срединной линии, выраженным нёбным швом (*torus palatinus*) и гипопитуитаризмом. Дефект при данном аутосомно-доминантном состоянии связан с геном «звукового ежа» (*SHH*) в локусе 7q3 [511].

Другие врожденные дефекты срединной линии варьируют от полной дизрафии и голопрозэнцефалии до расщелины нёба или губы и сопровождаются гипоталамо-гипофизарными расстройствами. Задержку полового созревания в редких случаях описывают при удвоении структур гипофиза. Миеломенингоцеле (миелодисплазия) ассоциируется с наличием эндокринной патологии, включая гипоталамический гипотиреоз, гиперпролактинемию и повышение концентрации гонадотропинов, а также с развитием ППС.

Длительное наблюдение за пациентами с гипогонадотропным гипогонадизмом или нарушенным половым развитием показало, что даже при подтвержденных генетических дефектах восстановление нормальных функций гонад, включая пульсовую секрецию ГР и сперматогенез у взрослых, возможно у 20% пациентов [443, 512]. Из 15 описанных пациентов у 4 зафиксирована аносмия, у 6 отсутствовало половое созревание, у 9 было диагностировано нарушенное половое созревание, у всех присутствовала патология ГнРГ-индуцированной секреции ЛГ. У 3 из 13 пациентов с обратным развитием гипогонадотропного гипогонадизма, у которых проводили генетический анализ, обнаружены мутации в генах *FGFR1* или *GNRHR*. Необходимо долгосрочное наблюдение, даже за больными с подтвержденными генетическими дефектами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Идиопатическая гипофизарная карликовость

В дополнение к мутациям *HESX1* аутосомно-рецессивные мутации в гомеобокс-генах, кодирующих факторы транскрипции, участвующие в ранних этапах развития гипофиза, приводят к гипогонадотропному гипогонадизму и другим видам дефицита гормонов гипофиза [513, 514]. Мутации гена *PROP1* в локусе 5q вызывают дефицит ГР и ТТГ и приводят к задержке полового созревания или позднему развитию вторичного гипогонадизма во взрослом возрасте, иногда вызывают дефицит АКТГ (рис. 3.45) [515]. В одном исследовании с участием 73 пациентов с идиопатическим множественным дефицитом гормонов гипофиза у 35 пациентов отмечена мутация *PROP1*. Гомозиготная мутация Arg73Cys гена *PROP1* сопровождалась спонтанным половым созреванием у 2 из 10 пораженных членов семьи. Дефицит АКТГ реже бывает проявлением дефицита *PROP1*.

Отмечают гомозиготные мутации в гене *LHX3* в локусе 9q34.3. Этот ген кодирует белок из LIM-класса гомеодоменных белков, которые ассоциируются с дефицитом различных гормонов гипофиза, включая ЛГ и ФСГ, и часто с выраженным ограничением вращательных движений головы [516]. Мутации *LH4* и *GLI2* могут вызывать ИДГР или сочетанный дефицит гормонов гипофиза, включая дефицит гонадотропинов [517, 518].

Семейные формы множественного дефицита гормонов гипофиза с аутосомно-рецессивным или Х-сцепленным наследованием менее распространены. Выраженность дефицита гормонов и возраст первых проявлений дефицита гормонов гипофиза могут варьировать в пределах одной семьи с одним генетическим дефектом.

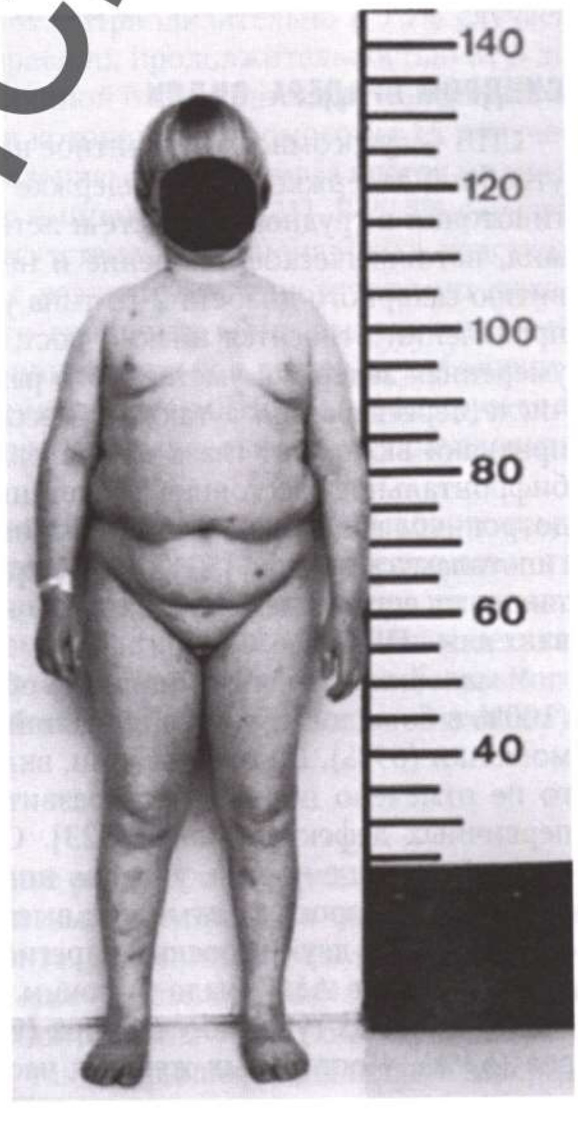


Рис. 3.45. У мужчины 20 лет с идиопатической гипофизарной карликовостью и дефицитом гонадотропинов, тиреотропного гормона, кортикотропного гормона и гормона роста в анамнезе непрогрессирующая гидроцефалия. Его рост составлял 129 см (–8 стандартных отклонений), длина полового члена — 2 см, а размер яичек — 1,5×1 см. Пациент получал терапию тиреоидным гормоном и глюкокортикоидами. Базальный уровень лютеинизирующего гормона составил менее 0,2 нг/мл (LER-960), фолликулостимулирующего гормона — 0,5 нг/мл (LER-869), а тестостерона — менее 0,1 нг/мл. После введения 100 мкг гонадотропин-рилизинг-гормона концентрация лютеинизирующего гормона в плазме крови несколько возросла до 0,6 нг/мл, при этом не отмечено увеличения уровня тестостерона в плазме крови. Выделение 17-кетостероидов с мочой составило 1,1 мг за 24 ч. Костный возраст — 10 лет, небольшой объем турецкого седла, по данным рентгенографии черепа. Для пересчета в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. [Из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

X-сцепленная форма гипопитуитаризма может ассоциироваться с дупликацией гена *SOX3* [519]. Дефицит SOX2 — фактора транскрипции, участвующего в развитии гипоталамо-гипофизарной системы на ранней эмбриональной стадии, приводит к гипоплазии передней доли гипофиза. У пациентов с мутациями *SOX2* развивается выраженная орбитальная патология, в том числе анофтальмия, микрофтальмия и колобома. Также у них частым проявлением поражения гипофиза бывает гипогонадотропный гипогонадизм, и, в отличие от большинства других типов гипоплазии гипофиза, наиболее часто встречается дефицит ГР [520].

Существует (особенно у мальчиков) связь между тазовым предлежанием плода, пренатальным стрессом и идиопатическим гипопитуитаризмом [102]. У таких пациентов при МРТ часто выявляют мальформации воронки гипофиза. Другие типы родовых травм или осложнений при родах могут также привести к развитию гипопитуитаризма.

Для многих пациентов с врожденной гипофизарной карликовостью характерно раннее начало снижения роста; позднее замедление роста — неблагоприятный признак, указывающий на наличие опухоли ЦНС.

При ИДГР спонтанное половое созревание при достижении костного роста 11–13 лет возможно обычно после достижения соответствующего хронологического возраста. При сопутствующем дефиците гонадотропинов спонтанное наступление полового созревания не происходит, даже в случае увеличения костного возраста к пубертатному периоду при терапии ГР.

Различные состояния

СИНДРОМ ПРАДЕРА–ВИЛЛИ

СПВ — аутосомно-доминантное нарушение, которое сочетает тенденцию к внутриутробной задержке роста, задержке активности плода и ее снижению, центральной гипотонии в грудном возрасте и летаргии. В дальнейшем развиваются ранняя булимия, патологическое ожирение и непереносимость углеводов (это приводит к развитию сахарного диабета 2-го типа у 25% пациентов в среднем к 20 годам). К числу проявлений относятся низкий рост, небольшие размеры кистей и стоп, легкая или умеренная задержка умственного развития и эмоциональная нестабильность, в том числе персеверации, а также обсессивно-компульсивные проявления. Характерные признаки включают глаза миндалевидной формы, треугольную форму рта и малое бифронтальное расстояние в сочетании с задержкой полового созревания и гипогонадотропным гипогонадизмом, связанным с комбинированным нарушением функций гипоталамуса и гонад [521]. Несмотря на позднее половое созревание или отсутствие такового, есть тенденция к раннему наступлению адренархе (14%) или в редких случаях даже ППС (3,6%).

У мальчиков с этим состоянием обычно присутствуют микропенис и крипторхизм (100% в большой серии наблюдений [522]), а также часто встречается недоразвитие мошонки (69%). В исследовании, включавшем 37 взрослых людей с СПВ, ни у одного не отмечено нормального развития половых органов, и предполагают наличие первичных дефектов яичек [523]. Сывороточное содержание АМГ находилось на нижней границе нормы, уровень ингибина В был постоянно низким или неопределяемым, а у взрослых отмечена высокая концентрация ФСГ при нормальных показателях ЛГ. У двух взрослых зарегистрированы неопределяемые уровни ЛГ и ФСГ, но содержание АМГ было высоким. Зафиксировано недоразвитие либо больших и малых половых губ, либо клитора (76%). Приблизительно у половины была аменорея (53%), у остальных женщин часто встречались нерегулярные менструации или

https://t.me/medicina_free

скудные выделения. У некоторых женщин снижение массы тела приводит к менархе, поскольку тяжелое ожирение препятствует половому созреванию у ряда пациентов. Диетотерапия в возрасте от 2 до 10 лет помогает обеспечивать эффективное лечение ожирения, однако при этом может снижаться рост, одновременная терапия ГР иногда позволяет преодолеть задержку роста [524].

Роль относительного дефицита ГР при этом заболевании неясна и противоречива. FDA было одобрено применение рекомбинантного человеческого ГР без необходимости оценки секреции ГР у пациентов с СПВ. Для подтверждения клинического диагноза проводят генетическое тестирование. В длительных рандомизированных контролируемых исследованиях было показано, что лечение ГР (в дозе 0,24 мг/кг в неделю подкожно 6–7 раз в неделю) снижает жировую массу тела, увеличивает расходование жиров, уменьшает LBM, линейный рост и расход энергии; вероятно также повышает физическую силу и двигательное развитие [525]. У детей с СПВ повышен риск внезапной смерти в связи с аномалиями желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем [526]. Но случаи внезапной смерти от нарушений дыхания в ходе лечения ГР объясняют рекомендацию обследовать пациента на наличие апноэ во сне или затруднение дыхания перед назначением терапии ГР. Недавно полученные данные вызывают сомнения в отношении благоприятного действия ГР на состав тела и ИМТ, однако показана корреляция более высокого образовательного уровня родителей с благоприятным клиническим исходом [527].

Данное генетическое нарушение, частота которого составляет приблизительно 1 случай на 15–30 тыс. человек, редко имеет семейный характер (то есть риск возникновения зависит от типа генетического дефекта). Заболевание связано с патологией длинного плеча хромосомы 15 на участке q11–q13. Приблизительно в 70% случаев СПВ вызвано делецией 15q11–q13 у отца (как правило, продолжительностью от 3 до 5 млн нуклеотидных пар); в 20–25% случаев причиной бывает дисомия материнских хромосом (изодисомия или гетеродисомия), при которой обе хромосомы 15 получены от матери, что может быть связано с нерасхождением в ходе мейоза клеток матери, что представляет собой яркий пример геномного импринтинга [521]. В 2–5% случаев был выявлен дефект центра импринтинга. Отсутствие функциональных участков q11–q13 отцовской хромосомы 15, связанное с различными кинетическими механизмами, может стать причиной развития этого синдрома. Один импринтинговый ген, кодирующий малый полипептид SmN, ассоциированный с ядерным рибонуклеопротеином (*SNRPN*), который участвует в сплайсинге пре-мРНК, экспрессируется в головном мозге, в том числе в гипоталамусе, и предположительно может обусловить развитие такого синдрома.

В базальном состоянии у пациентов с СПВ выявляют повышение сывороточных концентраций стимуляторов секреции ГР и орексигенного гастроинтестинального гормона грелина [528]. Повышение их содержания после приема пищи, когда оно должно быть снижено, и считают одной из возможных причин усиления аппетита. Применение аналога соматостатина октреотида приводит к снижению базального уровня грелина и в некоторых случаях его значения после еды, однако до настоящего времени не показано влияние на аппетит.

СИНДРОМЫ ЛОРЕНСА–МУНА И БАРДЕ–БИДЛЯ

Синдромы Лоренса–Муна и Барде–Бидля ранее разделяли как редкие аутосомно-рецессивные состояния, проявляющиеся пигментным ретинитом и гипогонадизмом различных типов. В настоящее время эти варианты расценивают как единое состояние, и общепринятым термином стал *синдром Барде–Бидля*. Предполагаемая частота составляет 1:160 000 среди пациентов из северной Европы и 1:13 500 в некоторых популяциях арабского происхождения [529]. У таких пациентов выявляют задерж-

https://t.me/medicina_free

ку развития, спастическую параплегию, постаксиальную полидактилию, ожирение (обычно начиная с раннего грудного возраста) и дисплазию почек. Характерны гипогонадизм и неспособность к оплодотворению у мужчин, а также у большинства женщин. Генетически и фенотипически гетерогенный синдром Барде–Бидля связан с 16 генами, которые определяют его развитие в 80% случаев. В основе заболевания лежит цилиопатия. Синдром Бимонда 2-го типа характеризуется сходными проявлениями, при нем присутствуют колобома радужки, недоразвитие половой системы, ожирение, полидактилия и задержка развития, но этот синдром представляет собой отдельную нозоформу.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ДЕФИЦИТ ГОНАДОТРОПИНОВ

Необходимо отделять результат недостаточного питания, которое может привести к функциональному гипогонадотропному гипогонадизму, от первичного воздействия хронического системного заболевания, некоторые из которых могут оказывать непосредственное действие на функции гипоталамо-гипофизарной системы или гонад. Даже при нормальном питании возможно изменение полового созревания. Снижение массы тела по любой причине до менее 80% идеальной для данного роста может привести к дефициту гонадотропинов и низкому содержанию лептина в сыворотке крови. Обычно при восстановлении массы тела функции гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы восстанавливаются за различное время. Вместе с тем масса тела, необходимая для возобновления менструального цикла, варьирует у различных людей и связана с массой тела при первом прекращении менструаций [530].

При обеспечении адекватного питания и нормализации массы тела у пациентов с энтеритом или хроническим заболеванием легких секреция гонадотропинов обычно носит нормальный характер. Задержка полового созревания и более позднее наступлением возраста ПСР при муковисцидозе развиваются в значительной степени из-за нарушения питания. При соответствующем ведении пациента ускоряется наступление ПСР, снижается его возраст, но ни один из показателей не достигает нормального значения [531]. Ожидаемо возраст наступления менархе у девочек с муковисцидозом связан с материнским возрастом, но приблизительно на 1 год меньше по сравнению с менархе у матери; этот эффект связан главным образом с состоянием питания [532]. Вместе с тем даже при нормальном темпе полового созревания у мальчиков с муковисцидозом практически всегда возникает олигоспермия, вызванная обструкцией семенных канальцев, которая не связана с характером питания. Более высокая частота нарушений репродуктивной функции у мужчин с муковисцидозом по сравнению с женщинами может отражать большее содержание трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR — от англ. *cystic fibrosis transmembrane regulator*) в репродуктивных тканях у мужчин (в придатке яичка, семявыносящем протоке) и бо́льшую вязкость жидкости, что в результате приводит к повреждению яичек и отсутствию придатков яичек и семявыносящих протоков. Яичники в норме не экспрессируют CFTR, и ткань эндометрия экспрессирует его только после наступления полового созревания, при этом уровни, определяемые в эпителии шейки матки и фаллопиевых труб, варьируют. Несмотря на тот факт, что ген *CFTR* и кодируемый им белок экспрессируются в гипоталамусе человека, мутации соответствующего гена не влияют на секрецию ЛГ и ФСГ в иммортализованной линии ГнРГ-секретирующих клеток гипоталамуса у мышей.

У мальчиков и девочек с серповидноклеточной анемией возникает задержка полового созревания приблизительно на 2 года, задержка менархе приблизительно на 6 мес, даже при использовании современных подходов к лечению [533]. Это может быть связано с питанием. У мальчиков с серповидноклеточной анемией часто отмечают нарушения функций клеток Лейдига, вызванные ишемией яичек или дефицитом гонадотропинов либо обоими факторами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Талассемия сопряжена с риском гемохроматоза в связи с отложением трансфузионного железа в гипофизе и гипоталамусе. В результате у 60–80% пациентов развиваются гипогонадотропный гипогонадизм и задержка роста [534]. Возможны стимуляция гонад при использовании экзогенных гонадотропинов и удовлетворительное половое развитие, в том числе способность к оплодотворению, особенно при использовании ХГЧ и человеческого ФСГ у большинства пациентов без повреждения гонад, хотя у детей с плохо контролируемым заболеванием выраженность повреждения гипофиза и гонад может быть сильной. У таких пациентов распространен первичный гипотиреоз, однако это лишь отчасти объясняет проблему с половым созреванием. Терапия десферриоксамином® может вызывать дисплазию скелета и снижать рост в подростковом периоде, кроме того, задержка роста в связи с дефицитом ГР может также влиять на рост в пубертатном периоде [535]. Снижение МПКТ при талассемии повышает важность своевременного распознания и лечения данного заболевания.

Дополнительную проблему представляет собой цитотоксическое действие алкилирующих препаратов, используемых для подготовки пациентов к пересадке костного мозга. В отношении функций гонад у мальчиков безопасно проводить лечение после наступления полового созревания, хотя это не всегда справедливо для девочек. У девочек с ранней трансплантацией костного мозга и предположительно нормальным половым созреванием отмечают повышение содержания ФСГ в сыворотке крови и нарушение менструального цикла, вплоть до аменореи [536], иными словами, у девочек с большой талассемией после пересадки костного мозга практически всегда развивается поражение гонад.

Значительную задержку полового созревания отмечают у детей с пренатальным инфицированием ВИЧ по сравнению с детьми, которые имели контакт с ВИЧ, но не заражены [537]. Предполагают, что современные методы лечения позволят скорректировать эту задержку.

Хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (например, болезнь Крона) часто сопровождаются задержкой полового созревания, и успешная терапия по восстановлению питания позволяет нормализовать его темпы. На подростковый скачок роста оказывает неблагоприятное влияние активное воспалительное заболевание кишечника, особенно при необходимости глюкокортикоидной терапии. Целиакия снижает скорость роста у детей и подростков, однако при использовании соответствующих ограничений в диете рост во взрослом возрасте, как правило, соответствует норме.

Хроническая болезнь почек ассоциируется с задержкой полового развития и снижением пульсовой секреции гонадотропинов в связи со снижением массы секретируемого биоактивного и иммуноактивного ЛГ, в меньшей степени — с изменением частоты секреции. При успешной трансплантации почек обычно секреция гонадотропинов восстанавливается, рост улучшается. Возможно повышение концентрации иммунореактивного гонадотропина, что предположительно связано с нарушением почечного клиренса, вместе с тем при тяжелом поражении почек ответ на ГнРГ выражен слабо. У пациентов с хронической почечной недостаточностью повышается уровень TeBG, а содержание свободного тестостерона низкое. У выживших после трансплантации почек, получающих иммуносупрессивную терапию и терапию стероидами через день, часто возникают задержка полового созревания и снижение пульсовой секреции ГР и гонадотропинов в ночное время.

У пациентов с нефротическим синдромом отмечают задержку полового развития, недостаточное формирование вторичных половых признаков и дефицит секреции гонадотропинов по типу конституциональной задержки роста. При гломерулонефрите на фоне лечения глюкокортикоидами через день возникают задержка, снижение подросткового скачка роста, который, однако, продолжается дольше и может в результате приводить к нормальным показателям окончательного роста.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

У детей с лейкозом, развившимся в раннем возрасте, и долгосрочной ремиссией половое созревание наступает в соответствующем возрасте или с небольшой задержкой, в то время как при развитии у детей симптомов лейкоза в позднем детском возрасте возможна значительная задержка полового созревания. Облучение ЦНС может стать причиной гипогонадотропного гипогонадизма или дефицита ГР, а также обоих проявлений. Облучение области живота или таза, а также различные виды химиотерапии, особенно при назначении в период пубертата, могут нарушать функции гонад и вызывать первичный гипогонадизм, хотя функции яичников восстанавливаются даже на фоне повышения сывороточного уровня гонадотропинов [538]. Наиболее выраженный эффект оказывает облучение всего тела по поводу трансплантации костного мозга. Этот эффект включает тяжелый дефицит ГР в 50% случаев, гипотиреоз — в 56%, гипогонадизм — у 83% у мужчин, а у 100% женщин отмечают нарушение функций яичников; инсулинорезистентность выявляются в 83% случаев, а дислипидемию — в 61% случаев [539]. У детей с лейкозом, получавших лучевую терапию ЦНС, регистрируют снижение подросткового скачка роста и снижение окончательного роста. По данным долгосрочных наблюдений показано повышение частоты развития метаболического синдрома и общего риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, перенесших рак в детском возрасте [540].

При гипотиреозе возможна задержка полового созревания или менархе (кроме исключительных случаев, когда половое созревание ускорено); лечение левотироксином натрия позволяет добиться обратного развития этого процесса, однако вероятно снижение окончательного роста при запоздалой диагностике. При недостаточном контроле сахарного диабета возможны нарушение роста, жировая инфильтрация печени и половой инфантилизм (то есть синдром Мориака), что, вероятно, связано с дефицитом нутриентов. Дети в препубертатном периоде наиболее чувствительны к недостаточному контролю гликемии, а в пубертатном периоде у них отмечают нормальный рост при отсутствии тяжелой гипергликемии. Нельзя точно количественно оценить степень контроля, необходимую для того, чтобы избежать этих осложнений, однако у подростков даже с умеренными нарушениями контроля часто развиваются нарушения роста и задержка полового созревания или нерегулярные менструации. Болезнь Кушинга может ассоциироваться с задержкой или остановкой гонадархе, хотя в других случаях возникает избыточная вирилизация.

НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ И ЕЕ ВАРИАНТЫ [541, 524]

Нервная анорексия [543] — частая причина дефицита гонадотропинов в подростковом возрасте, представляет собой функциональное расстройство. Ее частота повышена у девочек (это третье по частоте хроническое заболевание у девочек-подростков), она начинается во все более раннем возрасте, но редко у мальчиков. Для этого состояния характерна наиболее высокая смертность среди всех пациентов с психическими заболеваниями [544]. Взвешенные показатели смертности (смерть на 1000 человеко-лет) составили 5,1 для нервной анорексии, а стандартизованные показатели смертности 1.7 составили 5,86 для нервной анорексии. Это состояние характеризуется искаженным восприятием собственного тела, навязчивым страхом ожирения и избеганием пищи, что может приводить к тяжелому самоиндуцированному снижению массы тела (до менее 85% нормальной массы тела для данного возраста и роста или ИМТ <17,5 кг/м² после прекращения роста). У таких девочек развивается первичная или вторичная аменорея, распространены эндокринные нарушения, заболевание может закончиться смертью. Диагностические характеристики приведены в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим заболеваниям (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), 4-е издание (DSM-IV), критерии Американской ассоциации психиатров [542].

https://t.me/medicina_free

A. Ограничение потребления энергии по сравнению с необходимым, что приводит к существенному снижению массы тела в отношении возраста, пола, характера развития и физического здоровья. Достоверное снижение массы тела определяется как масса тела ниже минимально допустимой или для детей и подростков ниже минимально ожидаемой.
B. Выраженный страх набора массы тела или ожирения либо устойчивое поведение, направленное на предотвращение набора массы тела даже при выраженном ее снижении.
C. Нарушение восприятия формы или массы тела, неправильное влияние массы или формы тела на самооценку или устойчивое отсутствие понимания серьезности снижения массы тела.

Подтип

Ограничение приема пищи.

Неумеренное употребление/использование слабительных.

Наступление аменореи предшествует тяжелому снижению массы тела. К числу других частых признаков относят дебют болезни в середине подросткового периода, гиперактивность, нарушение терморегуляции с гипотермией и повышенной чувствительностью к холоду, запор, брадикардию и артериальную гипотензию, снижение базального уровня метаболизма, сухость кожи, гипертрихоз с истончением волос и их изменением по типу пуха, периферические отеки и увеличение околоушных желез. Патогенез состояния многофакторный, включает как генетический фактор, так и четко описанный психологический компонент. До установления диагноза «нервная анорексия» нужно исключить органическое заболевание, например у девочек с макропролактиномами возможны признаки, напоминающие нервную анорексию. Частота развития нервной анорексии возрастает у пациентов с СТ.

Наличие нервной анорексии приводит к выраженным эндокринным нарушениям [545]. Характерны низкая концентрация ФСГ, ЛГ, лептина и эстрадиола в плазме крови, а также низкая секреция гонадотропинов с мочой. Возможны нарушение циркадного ритма секреции ЛГ и изменения в нормальном повышении эпизодической секреции ЛГ, ассоциированной со сном, или ответ ЛГ на введение ГнРГ, характерный для раннего пубертатного периода. Также возможно снижение амплитуды эпизодов пульсовой секреции по типу препубертатного периода. Внутривенное введение ГнРГ по типу пульс-терапии с интервалами 90 и 120 мин может приводить к формированию пульсов ЛГ, не отличимых от нормальной секреции в подростковом возрасте, что указывает на функциональный характер дефицита ГнРГ. Сывороточное содержание лептина низкое, что соответствует значительному снижению массы жировой ткани, и оно возрастает при наборе массы тела. К числу других гормональных изменений относятся повышение средней концентрации ГР и кортизола в плазме крови, низкий уровень ИФР-1 плазмы крови, ДГЭАС и трийодтиронина при нормальном уровне T_4 (при отсутствии снижения функций щитовидной железы) и ТТГ. Менее выражено повышение уровня ПРЛ в сыворотке крови после введения тиреотропин-рилизинг-гормона или инсулин-индуцированной гипогликемии, уменьшается концентрация мочи. Это состояние необходимо учитывать при проведении дифференциальной диагностики и снижении роста у молодых пациентов.

Характерно снижение частоты сердечных сокращений, и это необходимо признавать опасным признаком тяжелого заболевания, которое не следует путать с брадикардией атлетов с учетом того, что пациенты уделяют большое внимание физической нагрузке. У пациентов с нервной анорексией снижены систолическое артериальное давление и температура тела, выявляют анемию и лейкопению. У девочек с нервной анорексией соотношение костного и хронологического возраста достоверно ниже, существует положительная корреляция с продолжительностью болезни и показателями нутритивного статуса. Все показатели МПКТ ниже нормы, наиболее значимые

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

предикторы костной плотности — LBM*, ИМТ и возраст наступления менархе. Для нормализации плотности костной ткани у этих пациентов используют улучшение питания, и плотность костной ткани в определенной степени улучшается, хотя может не достигать нормальных показателей.

После набора массы тела возможна нормализация эндокринной и метаболической функций, однако аменорея может сохраняться в течение нескольких месяцев, что указывает на устойчивую дисфункцию гипоталамуса. С учетом риска смерти при сопротивлении пациента возможно назначение парентерального питания при значительном снижении массы тела, особенно у пациентов с инфекцией или нарушениями электролитного обмена. Однако при неправильном парентеральном питании возможно развитие «синдрома возобновленного кормления» с гипофосфатемией. Лечение этого состояния требует высокопрофессиональных навыков, понимания, терпения и проведения психиатрических консультаций в рамках мультидисциплинарного подхода. К сожалению, в настоящее время недостаточно данных доказательной медицины в отношении этого состояния, и сохраняются трудности назначения терапии незастрахованным пациентам** [546].

Функциональная гипоталамическая аменорея характеризуется отсутствием менструаций, низким или нормальным уровнем гонадотропинов и нормальным их ответом на стимуляцию ГнРГ при отсутствии или неадекватной выраженности повышения секреции ЛГ в середине менструального цикла и снижении нормальной пульсовой секреции (амплитуды, частоты или обоих показателей) гонадотропинов, а также гипоэстрогенемии при отсутствии органического поражения [547]. Это состояние может развиваться у женщин с нормальной массой тела при снижении доли жировой ткани. У них содержание кортизола выше нормы, снижаются уровни свободного T_4, свободного трийодтиронина и общего T_4 при нормальном количестве ТТГ. Отмечают снижение концентрации лептина, возможно, вызванное некоторым нарушением питания и изменением потребления энергии. Последствия могут варьировать от тяжелого дефицита эстрогенов до ановуляции и короткой фазы лютеинизации. Вызывает беспокойство снижение плотности костной ткани. У женщин с функциональной гипоталамической аменореей обнаружено вовлечение генов *GNRHR*, *KAL1* и *PROKR2* как причина гипогонадотропного гипогонадизма, изменение данных генов носит гетерозиготный характер. Это указывает на повышенную генетическую восприимчивость к заболеванию, к которому приводят различные типы стрессов [547], таким образом, «функциональная» аменорея не всегда носит чисто функциональный характер [548, 549].

Нервная булимия. В настоящее время диагноз «нервная булимия» отделяют от диагноза «нервная анорексия» [543]. При установлении диагноза необходимо соответствие следующим диагностическим критериям «Диагностического и статистического руководства по психическим заболеваниям» (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), 4-е издание.

А. Повторные эпизоды компульсивного переедания, характеризующегося одновременным наличием следующих признаков.

1. Съедание на протяжении определенного периода времени (например, в течение любого отдельно взятого 2-часового периода) объема пищи, достоверно превышающего тот, который большинство людей смогут съесть за такой же период времени при сходных обстоятельствах.
2. Отсутствие чувства контроля переедания в ходе данного эпизода (например, чувство невозможности прекратить есть или утрата контроля в отношении того, что и в каком количестве употребляется в пищу).

Б. Рецидивирующее неадекватное компенсаторное поведение для предотвращения прибавки массы тела, в частности самоиндуцированная рвота, использование

* Тощая (безжировая) масса тела. (*Примеч. ред.*)

** Для РФ актуально отсутствие клинических рекомендаций и стандартов для лечения этого состояния. (*Примеч. ред.*)

https://t.me/medicina_free

слабительных, диуретиков или других препаратов, голодание или чрезмерные физические упражнения.

В. Компульсивное переедание и неадекватное компенсаторное поведение в среднем возникают по меньшей мере 1 раз в неделю на протяжении 3 мес.

Г. Неадекватная самооценка в отношении формы и массы тела.

Д. Нарушений нет только во время эпизодов нервной анорексии.

Булимию отмечают приблизительно у 1,5% молодых женщин. Характерные клинические маркеры — внешние проявления со стороны кистей, связанные с вызываемой рвотой (признак Рассела), а также патологический уровень электролитов в сыворотке крови. Часто встречается злоупотребление слабительными средствами, таблетками для похудения и диуретиками. Несмотря на то обстоятельство, что снижение массы тела происходит редко, распространена аменорея. Особенно часто булимия встречается у учащихся старших классов школы и у студенток. В детстве они чаще подвергались сексуальному насилию, нежели подростки без признаков булимии. У грудных детей и детей младшего возраста с психосоциальной карликовостью может возникать остановка роста. Стрессовые социальные ситуации также приводят к подавлению роста и физического полового созревания в подростковом периоде.

Физические упражнения, гипофункция яичников и аменорея: триада спортсменки. В 1992 г. Американская коллегия спортивной медицины дала определение триаде спортсменки как синдрому, сочетающему первичную или вторичную аменорею, нарушение питания и остеопороз [543]. Несмотря на то что чрезмерные физические тренировки приводят к выраженным эндокринным нарушениям у девочек, профессиональные спортсменки в препубертатном и пубертатном периодах характеризуются сравнительно небольшим количеством физических повреждений. Поскольку умеренная физическая активность не влияет явно на половое созревание у девочек, занимающихся любительским бегом, умеренных физических нагрузок в подростковом периоде не следует избегать. Вместе с тем интенсивная нагрузка (10–12 ч в неделю) может оказаться чрезмерной для девочек в препубертатном периоде.

Булимию, нервную или спортивную анорексию чаще всего выявляют у девочек, занимающихся видами спорта, в которых уделяют большое значение массе тела [550]. У балерин подросткового возраста меньшая масса тела, меньшая жировая масса, повышенная частота задержки полового созревания и первичной или вторичной аменореи — по сравнению с девочками с меньшей физической активностью. Не только снижение массы тела, но и другие факторы также могут влиять на половое созревание и вызывать задержку менархе путем ингибирования генератора пульса ГнРГ в гипоталамусе у здоровых балерин и спортсменок, которые занимаются видами спорта, не характеризующимися снижением массы тела по сравнению с нормой, например плаванием.

У спортсменок, которые занимаются интенсивными тренировками, задерживается наступление менархе [551]. Вместе с тем показано, что генетические факторы перекрывают изменения, связанные с массой тела или физической активностью, поскольку выявлена положительная корреляция между задержкой менархе у спортивных девочек и возрастом наступления менархе у их матерей. Несмотря на то обстоятельство, что в некоторых исследованиях с участием девочек, занимающихся спортивной и художественной гимнастикой, была выявлена задержка менархе по сравнению с аналогичным показателем у их матерей и сестер, при этом более выраженная задержка была обнаружена у спортивных гимнасток [552–554]. Недавно проведенный научным комитетом Международной федерации гимнастики анализ данных литературы выявил, что: «(1) Рост во взрослом или почти взрослом возрасте у мальчиков и девочек, занимающихся спортивной гимнастикой, не изменяется при проведении интенсивно-гимнастических тренировок. (2) Гимнастические тренировки не приводят к замедлению роста верхних (рост в положении сидя) или нижних (нижние конечности) частей тела. (3) Гимнастические тренировки не замедляют рост в подростковом периоде и половое созревание, не влияют ни на скорость роста, ни

https://t.me/medicina_free

на время наступления и темп скачка роста. (4) Имеющихся данных недостаточно для решения вопроса о влиянии интенсивных гимнастических тренировок на изменения в эндокринной системе» [555]. У этих спортсменов могут быть снижен рост и отмечаться задержка полового созревания в связи с исходными антропометрическими данными при выборе конкретного вида спорта.

У гимнасток отмечают повышение плотности бедренных костей по сравнению с занимающимися балетом и контрольной группой, однако снижение плотности лучевой кости у гимнастов и балерин отражает влияние воздействия силы на ремоделирование кости. Показано наличие положительной взаимосвязи между содержанием сывороточного лептина и плотностью большеберцовой кости [556]. При регулярных менструациях костная плотность выше у женщин-бегунов на длинные дистанции по сравнению с бегуньями, имеющими нарушения цикла. У балерин аменорея может приводить к развитию остеопении, даже при проведении заместительной терапии эстрогенами, и для профилактики большое значение имеет лечебное питание [557].

Создается впечатление, что низкая масса тела и чрезмерная физическая активность оказывают синергический эффект, однако тяжелые упражнения сами по себе могут ингибировать генератор пульса ГнРГ, что отчасти связано с эндогенными опиоидергическими путями при участии β-эндорфина. При прерывании чрезмерной физической нагрузки (например, в связи с травмой) отмечают нормальное половое развитие, и часто менархе возникает в течение нескольких месяцев у пациенток с аменореей, в некоторых случаях до появления существенных изменений внешних данных или массы тела. Несмотря на задержку гонадархе, адренархе соответствует норме.

У спортсменок с нормальной массой тела, у которых снижена жировая и повышена мышечная масса по сравнению с девочками, не занимающимися атлетическими видами спорта (например, конькобежками, пловчихами), тоже повышен риск задержки полового созревания, а также первичной и вторичной аменореи. Однако механизм этих изменений отличается от такового при гипоталамической аменорее у бегуний и балерин. У пловчих часто отмечают нерегулярность менструального цикла, отсутствуют овуляции, реже возникает аменорея, а концентрация ДГЭАС и ЛГ в плазме крови выше нормы, в то время как уровень эстрогена соответствует норме.

В проспективном исследовании у гимнасток по сравнению с пловчихами отмечены снижение скорости роста и остановка роста нижних конечностей, а в некоторых исследованиях подтверждено снижение прогнозируемого роста [558].

Возможно повышение уровня ПРЛ у спортсменок, что может отчасти определять задержку наступления менархе в этой группе. Сопутствующая хроническая гипоэстрогенемия может способствовать развитию остеопении [551].

Сколиоз у девочек обычно формируется в период пубертатного скачка роста, особенно при более быстром его формировании. У балерин сколиоз развивается чаще по сравнению с популяцией в целом, а также чаще возникает задержка полового созревания и менархе. У этих девочек снижается уровень лептина, в то время как содержание растворимого рецептора к лептину и адипонектина повышается на протяжении всего полового созревания, что связано скорее с изменениями LBM, нежели ИМТ. Идиопатический сколиоз в популяции в целом ассоциируется со статистически более ранним возрастом наступления менархе и более ранним подростковым скачком роста. Наиболее часто сколиоз ассоциируется с более высоким ростом на момент подросткового скачка роста. При семейных формах сколиоза рост взрослого человека не отличается от нормы для данной семьи.

Несмотря на то что у мужчин поражение менее выражено, чем у женщин, при значительной физической нагрузке у мужчин также возможны нарушения: снижаются ответ со стороны ЛГ на ГнРГ и частота спонтанного пульса секреции ЛГ и его амплитуды; уровень сывороточного тестостерона остается в норме или снижается при чрезвычайно высокой активности.

https://t.me/medicina_free

Другие причины задержки полового созревания

Показана связь употребления марихуаны с развитием гинекомастии, и предполагают, что это вещество может стать причиной задержки полового созревания. У пациентов с нелеченой болезнью Гоше происходит задержка полового созревания, однако ранняя заместительная ферментотерапия дает возможность обеспечить своевременное достижение пубертата [559]. У девочек с семейной дизавтономией возникают задержка менархе и тяжелый предменструальный синдром, но при этом вполне возможно наступление беременности. При хронических инфекциях также возможна задержка полового созревания.

Описана связь сахарного диабета 1-го типа с задержкой менархе [560], причем такая ситуация может развиваться вне зависимости от степени контроля гликемии. Синдром Мориака характеризуется плохим контролем диабета, гепатомегалией и задержкой полового созревания [561].

ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ: ПОЛОВОЙ ИНФАНТИЛИЗМ, ВЫЗВАННЫЙ ПЕРВИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОНАД

Наиболее часто встречаемые формы первичного поражения гонад ассоциируются с патологией половых хромосом и характеризуются типичными физикальными проявлениями [553, 562]. Изолированная дисфункция яичек или яичников (без хромосомных аномалий) реже становится причиной пубертатного гипергонадотропного гипогонадизма.

МАЛЬЧИКИ

Синдром Кляйнфелтера и его варианты (см. главу 1). Синдром Кляйнфелтера (то есть синдром дисгенеза семявыносящих канальцев) и его варианты развиваются приблизительно у 1 из 1000 мужчин. Это заболевание представляет собой одну из наиболее часто встречаемых форм гипогонадизма у мужчин [562–564]. Клинические проявления включают небольшие плотные яички во взрослом возрасте (<3,5 см длиной), нарушение сперматогенеза и мужской фенотип, обычно в сочетании с гинекомастией и значительной длиной нижних, но не верхних конечностей [562] (рис. 3.46). В препубертатном периоде заболевание можно выявить по диспропорциональной длине конечностей, скорее, по снижению соотношений верхней и нижней частей тела без увеличения размаха рук, а не евнухоидным пропорциям (в последнем случае увеличиваются как размах рук, так и длина нижних конечностей). Однако менее чем в 10% случаев заболевание диагностируют в препубертатном периоде. При расширении проведения кариотипирования у детей с нарушением поведения и по показаниям при беременности может повышаться успешность диагностики в более ранний период. При этом заболевании пациенты чаще характеризуются более высоким ростом, чем в среднем характерен для данной семьи, в связи с непропорциональной длиной нижних конечностей. Вероятно, это связано с образованием множественных копий гена *SHOX* [565], однако нормальный или низкий рост не позволяет исключить данный диагноз.

У детей с синдромом Кляйнфелтера отмечают нормальные показатели INSL3, которые повышаются в возрасте 2–3 мес на протяжении мини-пубертата грудного возраста, концентрация тестостерона ниже медианы для контрольной группы, но в пределах нормального диапазона, а содержание ингибина B и антимюллерова гормона также находится в пределах нормы [565]. Вместе с тем уровень ФСГ выше нормы у 25% пациентов, что представляет собой ранний признак тестикулярной недостаточности. Также у некоторых пациентов понижен мышечный тонус [566].

Как и у здоровых мальчиков концентрация тестостерона, INSL3 и ингибина B перед наступлением пубертата повышается. К середине пубертата концентрации тесто-

https://t.me/medicina_free

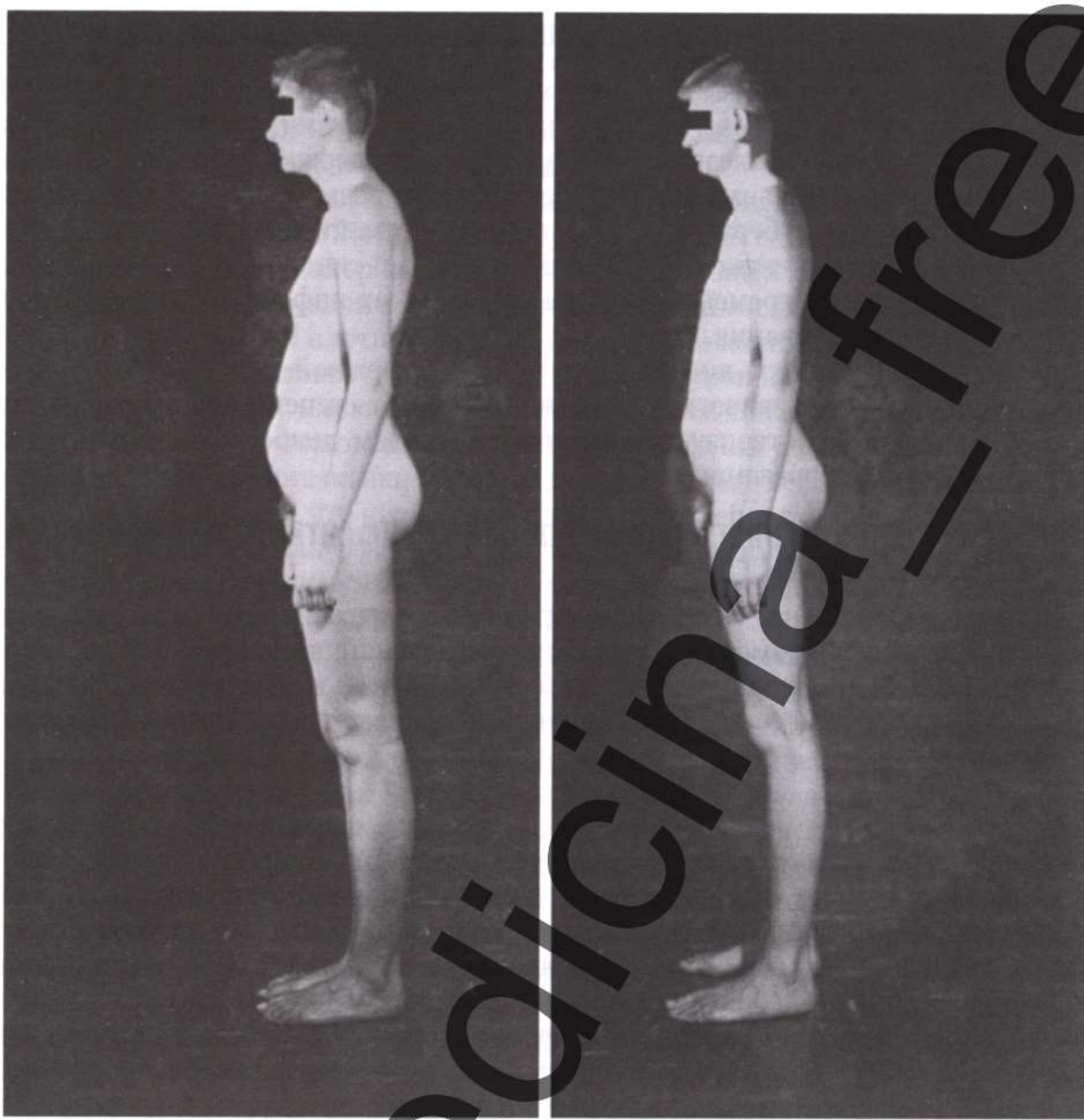


Рис. 3.46. Синдром 47,XXY Кляйнфелтера у однояйцовых близнецов в возрасте 17 лет. В 15 лет у них была выявлена гинекомастия. У близнецов евнухоидное телосложение и недостаточное развитие мужских вторичных половых признаков. У обоих рост составил 187 см, размах рук — 187 и 189,5 см, голос высокий, размер яичек 1,8×1,5 см, длина полового члена 7,5 см. Гинекомастия и признаки дефицита андрогенов более выражены у близнеца слева. Содержание гонадотропинов в моче выше 50 мЕД за 24 ч. Отмечен выраженный фиброз канальцев яичек, канальцы характеризуются дисгенезией и малыми размерами, а также показано образование кластеров или псевдоаденом, состоящих из клеток Лейдига, герминативные клетки встречаются редко. Микроскопическая картина типична для дисплазии семявыносящих канальцев. [Данные из Grumbach M.M., Barr M.L. Cytologic tests of chromosome sex in relation to sexual anomalies in man // Recent. Prog. Horm. Res. 1958. Vol. 14. P. 255–324]

стерона и INSL3 остаются в пределах нижней границы нормы, у подростков с XXY-хромосомами уровень АМГ уже не определяется, однако его снижение отмечают на год позднее, чем у здоровых мальчиков, а снижение количества ингибина В до низких значений типично для синдрома Кляйнфелтера в конце пубертатного периода, после явного повышения концентрации тестостерона (>2,5 нмоль/л), и дегенерации клеток Сертоли [567]. Обычно к середине пубертатного периода повышается количество ЛГ и ФСГ в сыворотке крови. Иногда отмечают низкие концентрации гонадотропинов, когда гипогонадотропный гипогонадизм ассоциируется с синдромом Кляйнфелтера 47,XXY или конституциональной задержкой роста.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В препубертатном периоде происходят лишь незначительные гистологические изменения в яичках, хотя их размеры маленькие, и содержание половых клеток снижается, в то время как клетки Сертоли присутствуют в большом количестве и появляются до достижения пациентом 2 лет. У пациентов в более старшем подростковом препубертатном периоде семявыносящие канальцы не изменены. Гиалинизация и фиброз семявыносящих канальцев и псевдоаденоматозные изменения клеток Лейдига выявляют после полового созревания. Сперматогонии по взрослому типу обнаруживают у мальчиков в перипубертатном периоде, однако в более старшем возрасте половые клетки отсутствуют; происходит ускоренная дегенерация яичек в момент наступления полового созревания [568]. Вместе с тем частота успешного получения сперматозоидов из ткани яичек составляет 44%, и при аспирации спермы с помощью микродиссекции частота успеха составляет 55%. В результате интрацитоплазматического введения спермы родился 101 ребенок, у этих детей отсутствовали явные врожденные или генетические дефекты [569]. Рекомендовано криосохранение тканей яичек до прогрессирования дегенерации [570], хотя страховое обеспечение такой процедуры может быть затруднено.

Функции клеток Лейдига у детей и подростков различаются, однако концентрация тестостерона в плазме крови не повышается до нормального взрослого уровня. Как правило, наступление пубертата происходит вовремя, однако патология пула клеток Лейдига и низкий уровень тестостерона могут привести к замедлению полового созревания или остановке изменений, связанных с пубертатом. При повышении содержания ЛГ выше нормы возможна заместительная терапия тестостероном, которую, однако, не считают обязательной для всех пациентов в раннем пубертатном периоде [571]. Соотношение эстрадиола к тестостерону в сыворотке крови и уровни TeBG выше таковых у здоровых мужчин, что указывает на повышение эффекта эстрогенов и снижение эффекта от тестостерона. Это может отчасти объяснять развитие гинекомастии при синдроме Кляйнфелтера. Создается впечатление, что назначение тестостерона не устраняет гинекомастию, однако может помочь терапия дигидротестостероном. Ингибиторы ароматазы или антагонисты рецепторов эстрогена не представляются эффективным лечением по поводу гинекомастии при синдроме Кляйнфелтера. В том случае, если гинекомастия не регрессирует в течение 2 лет, показана редукционная пластическая операция. Таким пациентам следует проводить мониторинг на предмет выявления рака молочной железы.

Ген *AR* локализуется на X-хромосоме и кодирует лиганд-зависимый фактор транскрипции с высокополиморфным повтором тринуклеотида CAGn в кодирующей последовательности 1-го экзона. Длина полиглутаматного тракта, образованного при трансляции на N-концевом домене трансактивации полученного белка, находится в обратной зависимости от активности трансактивации рецепторов. Чем короче последовательность в пределах нормальной вариации, тем более активен ген *AR*, и небольшие изменения этой активности могут привести к более выраженному эффекту в отношении синдрома Кляйнфелтера, при котором секреция тестостерона уже может быть нарушена. Отрицательная корреляция между длиной повтора CAGn и длиной полового члена, но не размерами яичек, была отмечена у детей [560, 572]. В другом исследовании выявлена положительная взаимосвязь между длиной повтора CAGn и ростом, обратная взаимосвязь с плотностью костной ткани и отношением размаха рук к длине туловища, а также между наличием длинных повторов CAGn для гинекомастии и небольшого размера яичек у взрослых [573]. Получение дополнительной X-хромосомы от отца ассоциируется с более поздним наступлением пубертата и большей длительностью CAG повторов [568].

Поведение и развитие при синдроме Кляйнфелтера. Психоневрологические отклонения, особенно в отношении языка, речи, обучения и исполнительных функций лобной коры, отмечают часто, почти всегда при синдроме Кляйнфелтера, однако

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

выраженная задержка развития возникает редко [218]. Эти нарушения могут стать причиной проведения обследования в детском возрасте, в результате чего может быть выявлен данный синдром. Часто встречаются нарушения приспособляемости к обществу в подростковом периоде. Взрослые с синдромом Кляйнфелтера получают образование более низкого уровня, характеризуются меньшим доходом, раньше уходят на пенсию и чаще сталкиваются с безработицей, а также реже сочетаются браком по сравнению со средним показателем для людей данной национальности. Отмечено достоверное повышение смертности у мужчин, страдающих синдромом Кляйнфелтера (соотношение рисков 1,9) [574]. Существенно возрастает частота умышленных поджогов и полового насилия со стороны людей, страдающих данным синдромом, в то же время частота преступлений, связанных со сбытом наркотика, достоверно снижается.

В целом IQ по оценке неселективных популяций пациентов с синдромом Кляйнфелтера соответствует норме или приближен к ней, однако вербальный IQ по сравнению с пациентами с СТ обычно ниже (например, на 10–20 пунктов) по сравнению с невербальным IQ.

У пациентов с синдромом Кляйнфелтера в препубертатном возрасте отмечают снижение специализации левого полушария в отношении выполнения вербальных задач и усиление специализации правого полушария в отношении невербальных задач. Вместе с тем эти отклонения нормализуются после начала полового созревания, что указывает на перестройку полушарий в этот период. Высказана гипотеза в пользу действия пренатального тестостерона на доминирование того или иного полушария, а также на патологические изменения, связанные с использованием речи и чтением.

Остается неясным, следует ли проводить лечение тестостероном у грудных детей или подростков с синдромом Кляйнфелтера. Хотя возрастает убежденность родителей в том, что лечение тестостероном в грудном или раннем пубертатном возрасте приводит к улучшению способностей к речи, чтению, хорошему поведению и самооценке у мальчиков с синдромом Кляйнфелтера, хорошо контролируемых исследований, подтверждающих данное предположение, не проводили, нужны долгосрочные исследования [575].

Другие аспекты синдрома Кляйнфелтера. К числу состояний, ассоциированных с синдромом Кляйнфелтера, относятся поражение аортального клапана и разрывы «ягодной» аневризмы (в 6 раз чаще по сравнению с нормой), рак молочной железы (в 20 раз чаще у мужчин и в соотношении 1:5 у женщин), другие злокачественные новообразования, такие как острый лейкоз, лимфома и опухоль стволовых клеток на любом участке срединной линии; системная красная волчанка и острый остеопороз приблизительно у 25% взрослых с этим заболеванием. Повышается риск сахарного диабета, заболеваний щитовидной железы, быстрой утомляемости, варикозного расширения вен и эссенциального тремора.

Приблизительно 20% всех опухолей средостенных герминативных стволовых клеток ассоциируется с синдромом Кляйнфелтера, и они возникают в более молодом возрасте по сравнению с аналогичными опухолями, не ассоциированными с данным синдромом. За редким исключением эти опухоли, которые могут локализоваться по срединной линии, от ЦНС до таза, секретируют ХГЧ и вызывают ППС. Необходимо исключить синдром Кляйнфелтера у мальчиков с ХГЧ-секретирующими опухолями стволовых клеток, особенно при локализации опухоли в средостении или ЦНС.

Другие формы первичной тестикулярной недостаточности у пациентов, выживших после злокачественных опухолей.

Химиотерапия и прямая лучевая терапия влияют на функции яичек, и по мере того, как все больше детей выживают после эффективного лечения по поводу рака, отмечают задержку полового созревания и нарушение способности к оплодотворению у взрослых. Терапия рака, особенно облучение гонад или использование алкилиру-

https://t.me/medicina_free

ющих химиотерапевтических средств, влияет на функции яичек и может приводить к нарушению способности к оплодотворению у взрослых [576]. В некоторых случаях курсы терапии могут вызывать тяжелое повреждение эмбриональных клеток без выраженного действия на клетки Лейдига. Химиотерапия по поводу болезни Ходжкина у детей, включая хлорамбуцил, винбластин, мустарген℘ (мехлорэтамин℘), винкристин (онковин℘), прокарбазин и преднизон (COPP/MOPP), не всегда препятствует спонтанному половому созреванию, однако у таких пациентов возможно повышение содержания ФСГ и ЛГ, а также снижение концентрации ингибина В в период полового созревания. Базальный уровень ФСГ в сыворотке крови, а также повышение содержания ЛГ и ФСГ после введения ГнРГ коррелируют с дозой циклофосфамида. Химиотерапия COPP/MOPP по поводу болезни Ходжкина может приводить к серьезным повреждениям клеток Сертоли и эмбриональных клеток, но оказывает в меньшей степени воздействие на клетки Лейдига, даже при проведении терапии в препубертатном периоде. Предполагают, что снижение дозы или ограничение терапии (менее 3 курсов) обеспечивает уменьшение риска этих осложнений [577]. При нормальном базальном значении ЛГ возникает надежда, что функции клеток Лейдига в норме, однако при чрезмерном повышении уровня ЛГ после введения ГнРГ выявляют компенсированное повреждение клеток Лейдига. Применение комбинации доксорубицина (адриамицина℘), блеомицина, винбластина и дакарбазина (режим ABVD) может вызывать истощение популяции эмбриональных клеток. Изначально считали, что эти препараты могут вызвать поражение гонад хотя бы при наличии какой-то степени препубертатного их созревания, но повреждение гонад может начаться и раньше, в результате терапии в препубертатном периоде, но может не проявляться до наступления пубертата. Использование химиотерапевтических препаратов для лечения нефротического синдрома или лейкоза, в частности циклофосфамида или хлорамбуцила, приводило к повреждению клеток Сертоли, клеток Лейдига и половых клеток у пациентов в препубертатном периоде; иногда эти эффекты бывают обратимыми и указывают на поражение гонад.

Лучевая терапия. Облучение гонад может вызывать первичную тестикулярную недостаточность, которая обычно приводит к азооспермии, хотя возможна нормальная секреция тестостерона, ассоциированная с повышением значений ЛГ и ФСГ (компенсированная недостаточность клеток Лейдига). По возможности необходимо защищать половые железы от воздействия при таком лечении. У пациентов, заболевших раком в детском возрасте, предложено сохранение сперматозоидов путем замораживания (при синдроме Кляйнфелтера), однако остаются существенные проблемы этического и логистического характера, связанные со сбором спермы у подростков и тем более у детей в препубертатном периоде. Лечение воздействует не на все сперматозоиды, и при микродиссекции семявыносящих канальцев даже у пациентов с предполагаемой тестикулярной недостаточностью возможно выявление функциональных сперматозоидов. Это позволяет добиться оплодотворения путем успешного интрацитоплазматического введения спермы, даже при ее небольшом количестве. Гены, ответственные за апоптоз, активируются при повреждении ДНК вследствие облучения или химиотерапии. Возможно, в будущем удастся обеспечить восстановление репродуктивной функции при работе с такими генами. Способность к оплодотворению у онкологических больных — новая область исследований, специалисты по которой стремятся сохранить способность к оплодотворению у детей и подростков, которые получали терапию по поводу рака, и, безусловно, будут появляться новые методы. Обследование взрослых, у которых не проводили сохранение способности к оплодотворению или с которыми даже не обсуждали подобный вопрос на момент установления диагноза, показывает, что сложившаяся ситуация бывает для них стрессорной. Вместе с тем сохранение спермы в пубертатном или препубертатном периоде сопряжено с определенными этическими проблемами,

https://t.me/medicina_free

связанными с самой процедурой, стоимостью хранения образцов, отсутствием уверенности в исходе и тем, что на данный момент эту терапию не считают стандартной [578].

Также у пациентов, выживших после злокачественной опухоли, существует риск снижения плотности костной ткани и переломов при проведении лучевой терапии гипоталамо-гипофизарной оси.

Дефекты биосинтетических процессов в яичках. НФП 46,XY связано с дефицитом 17α-гидроксилазы/17,20-лиазы, который возникает в результате мутаций CYP17A1 в локусе генетической карты 10q24.3. Это состояние ассоциируется с половым инфантилизмом и формированием женского фенотипа [579]. Дефект биосинтеза тестостерона препятствует синтезу тестостерона и андрогенов надпочечников, что затрудняет маскулинизацию на всех этапах развития. Ассоциированный дефицит кортизола и повышение секреции минералокортикоидов при этом состоянии приводят к развитию артериальной гипертензии, снижению уровня калия в сыворотке крови и метаболическому алкалозу. Установлению диагноза помогают выявление повышения уровня прогестерона в сыворотке крови и снижение активности ренина плазмы крови [580]. При заместительной терапии глюкокортикоидами подавляется избыток синтеза АКТГ и минералокортикоидов, что приводит к коррекции электролитного обмена, однако при отсутствии экзогенного введения половых стероидных гормонов половое развитие не происходит. Менее тяжелые варианты дефицита ассоциируются с формированием наружных половых органов промежуточного типа. Иногда встречаются мутации *CYP17A1,* которые приводят к изолированному дефициту 17,20-лиазы.

Описано редкое аутосомно-рецессивное состояние, которое называют дефицитом StAR. При нем утрачивается способность синтезировать C21-, C19- и C18-стероиды, присутствует тяжелое нарушение конверсии холестерина в прегненолон. У пациентов с этим тяжелым поражением выявляют липоидную гиперплазию надпочечников [581]. Увеличение надпочечников можно установить с помощью УЗИ, КТ или МРТ. При отсутствии лечения в грудном возрасте часто наступает летальный исход в связи с невыявленным дефицитом глюкокортикоидов и минералокортикоидов. При поражении по внешнему виду пациенты соответствуют женщинам с половым инфантилизмом, вне зависимости от кариотипа, который может быть и 46,XY, и 46,XX. В связи с отсутствием синтеза половых или надпочечниковых андрогенов у женщин с фенотипом XY не развиваются вторичные половые признаки, в том числе лобковое оволосение [562]. В то же время у женщин с генотипом XX с нуль-мутацией в пубертатном периоде формируются женские половые признаки, включая лобковое оволосение, а также образуются множественные кисты яичников, но характерна первичная или вторичная аменорея. В отличие от яичек плода, яичники, которые не чувствительны к ФСГ и не обладают стероидогенной активностью, не страдают в ходе жизни плода и остаются интактными до наступления полового созревания. В условиях стимуляции ФСГ в пубертатном периоде и в условиях стимуляции овариальных фолликулов яичники повреждаются, и в них образуются кисты. Повреждение яичников и нарушение StAR-независимого стероидогенеза в яичниках, как полагают, связаны с отложением липидов в яичниках [582].

Резистентность к ЛГ. У мальчика 18 лет с мужским фенотипом, отсутствием мужских вторичных половых признаков, гинекомастией, повышением ЛГ в плазме крови и отсутствием повышения концентрации тестостерона в ответ на введение ХГЧ в раннем пубертатном периоде предполагают наличие признаков резистентности к ЛГ, связанной с патологией рецепторов к ЛГ на клетках Лейдига. У него не было повышения уровня предшественников тестостерона [583]. Характерен препубертатный размер яичек и их нормальное препубертатное строение по данным микроскопии. Препараты мембранных рецепторов в плазме крови, полученные из

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

яичек, в 2 раза слабее связывают меченый ХГЧ по сравнению с данными контрольных анализов.

У мужчин это аутосомно-рецессивное нарушение вызывает мутация в гене *LHCGR*, кодирующем семиспиральный трансмембранный G-белок-сопряженный рецептор к ЛГ/ХГЧ в локусе генетической карты 2p21. Мутации, вызывающие более тяжелые нарушения функции *LHCGR*, ассоциируются с нарушениями полового развития по типу XY. Гомозиготная делеция 10-го экзона или гомозиготная миссенс-мутация Ser616Tyr и Ile625Lys рецептора ЛГ ассоциируется с формированием микропениса (при отсутствии гипоспадии) в связи с частичным нарушением функций рецептора ЛГ. Это приводит к нарушению, характеризующемуся недостаточным ответом на ЛГ, но не на ХГЧ. У мальчиков нефропатический цистиноз приводит к гипергонадотропному гипогонадизму.

Анорхизм и крипторхизм. Крипторхизм — состояние, при котором одно или оба яичка не достигли дна мошонки до рождения. Данные исследований на человеке и животных показывают, что на процесс опускания яичек влияют тестостерон и INSL3. Так, например, резистентность к андрогенам ведет к неопусканию яичек так же, как это происходит у трансгенных мышей, не имеющих INSL3. При неопущении яичек они могут локализоваться в верхней части мошонки, над мошонкой или в паховой области, а также могут не пальпироваться, в том числе и располагаться эктопически [584]. Данные разнятся, однако анализ литературы показал, что частота неопущения яичек при массе тела, соответствующей внутриутробному возрасту, у мальчиков составляет 1,0–4,6%, в то время как у плода со сниженной массой тела она составляет 1,1–45,3% [585]. К 1 году частота этого состояния у детей с соответствующей массой тела составляет 1,0–1,5%, к 6 годам — 0,0–2,6%, к 11 годам — 0,0–6,6% и к 15 годам — 1,6–2,2%. Яички могут подниматься после рождения (*ascensus testis*), что приводит к повышению частоты неопущения яичек в препубертатном периоде по сравнению с данными на момент рождения, по результатам отдельных международных сообщений. Этих пациентов не всегда включают в обследования по крипторхизму. Исследование с участием более 1 млн детей из Дании показало, что уровень конкордантности крипторхизма составил 3,4% для сводных братьев по отцу, 6,0% — для сводных братьев по матери, 8,8% — для родных братьев, 24,1% — для разнояйцовых близнецов и 27,3% — для однояйцовых близнецов, что указывает на влияние генетических факторов и внутриутробной среды [586].

У мужчины с генотипом 46,XY без пальпируемых яичек последние могут располагаться в брюшной полости, что сопряжено с повышенным риском злокачественного перерождения; также возможны анорхизм (например, синдром исчезновения яичек, вызванный перинатальным перекрутом), при котором яички не выявляют при лапаротомии, или втягивание яичек — вариант нормы. Приблизительно у 50% случаев выявляют их неопущение, а в 50% других случаев в мошонке обнаруживают остаточную ткань яичек, которая обычно не содержит половых клеток. У таких пациентов риск злокачественного новообразования не повышен, и удалять остаточную ткань не нужно при отсутствии соответствующих данных в анамнезе [587]. При мужском фенотипе и выявлении внутренних семенных канальцев функциональные яички, способные секретировать тестостерон и АМГ, присутствовали на ранних этапах эмбрионального развития, но подвергались дегенерации в дальнейшем. Концентрация сывороточных гонадотропинов соответствует U-образной кривой, при этом высокие значения отмечают в грудном возрасте и в пубертатном периоде, в то время как в середине детского возраста значение ниже при наличии анорхизма, хотя оно выше нормы [588]. При анорхизме сывороточные уровни АМГ и ингибина В не определяются [589]. Часто для выявления локализации неопустившихся яичек используют УЗИ, однако его точность недостаточно высока: данные метаанализа показали, что положительные результаты УЗИ повышают, а отрицательные результаты УЗИ снижают

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

вероятность того, что непальпируемые яички расположены в брюшной полости — с 55 до 64 и 49% соответственно [590]. Вместе с тем при выявлении непальпируемых яичек рекомендована лапароскопия [591].

Выявление одностороннего крипторхизма может отражать отсутствие опущения яичка с одной стороны и опущение с другой стороны, что представляет диагностическую дилемму. При отсутствии контралатерального яичка происходит компенсаторная гипертрофия, что помогает установить диагноз. В исследовании в Японии было показано, что средняя длина контралатерального яичка и его объем у мальчиков с отсутствием второго яичка составили 22,4 мм и 2,20 мл соответственно — по сравнению с мальчиками с наличием второго яичка, у которых они составили 16,6 мм и 1,10 мл, и в контрольной группе, где эти показатели составили 16,6 мм и 1,18 мл. Оптимальное пороговое значение составило 21 мм в длину и 1,6 мл в объеме, что позволяет прогнозировать отсутствие яичка в 87,3% случаев, при чувствительности 81,8 и специфичности 95,5%, а также соответствующими показателями — 85,5; 84,8 и 86,4% для объема яичка [592]. Поскольку эти данные не всегда указывают на наличие монорхизма при неуспешном УЗИ, для диагностики показана лапароскопия. При неопущении яичек с одной стороны относительный риск рака контралатерального опущенного яичка составляет 1,74% (95% доверительный интервал 1,01–2,98), что ниже, чем при одностороннем неопущении яичек (6,33; 95% доверительный интервал 4,30–9,31) [593].

При неопущении яичек гормональная терапия может быть успешной в отношении их продвижения вниз в дальнейшем, однако данные, подтверждающие это, разнятся, и проведение метаанализа представляет затруднение в связи с тем, что используют различные дозы и продолжительность лечения. Нет данных, подтверждающих, что краткосрочная гормональная терапия сопряжена с каким-либо вредом, однако при отсутствии успеха консервативной терапии ее не следует продолжать для того, чтобы это не приводило к существенной отсрочке хирургического лечения. По одной схеме ХГЧ назначают однократно в дозе 1500 МЕ внутримышечно, и сывороточное содержание ЛГ, ФСГ, тестостерона, ингибина В и АМГ определяют в начале и через 72 ч после назначения. Результат этого теста был положительным при СПВ, когда максимальный уровень тестостерона через 72 ч был в 2–20 раз выше базального уровня у грудных детей в возрасте 2–12 мес и в 5–10 раз выше (2,5 и 9,0 нмоль/л) у детей в возрасте от 1 до 4 лет [594]. Назначение ХГЧ в дозе 250 МЕ для грудных детей в возрасте от 3 до 12 мес и 500 МЕ внутримышечно для детей в возрасте от 1 до 4 лет 2 раза в неделю на протяжении 6 нед приводило к опущению яичек у 62% пациентов с положительными результатами стимуляционного теста, а в 23% случаев яички занимали устойчивое положение в мошонке. Проведены исследования по длительному применению ХГЧ или ГнРГ для повышения содержания тестостерона, диагностики или опущения яичек с целью лечения мальчиков без СПВ. Получены различные результаты. Отсутствие повышения концентрации тестостерона в сочетании с увеличением концентрации ФСГ и ЛГ в плазме крови или усиленного ответа гонадотропинов на ГнРГ, а также снижение содержания АМГ и ингибина В подтверждают диагноз двустороннего анорхизма. Поскольку обычно опущение яичек происходит к 1 году, рекомендована орхидопексия в возрасте от 6 до 12 мес пациентам с неопущением яичек на фоне консервативной терапии или при выявлении крипторхизма в возрасте старше 12 мес [600]. В одном исследовании предполагают связь опущения яичек с адекватным повышением содержания ЛГ и тестостерона в период новорожденности на 4-м месяце у детей, рожденных с нормальной массой тела, и на 6-м месяце у недоношенных. Авторы этих исследований рекомендуют лечение до достижения 1 года.

Крипторхизм ассоциируется с повышением риска нарушения способности к оплодотворению. При крипторхизме выявляют врожденную патологию яичек, они могут

https://t.me/medicina_free

не функционировать нормально даже при своевременном опущении в мошонку. Два критических этапа созревания половых клеток описаны при нормальном строении яичек в препубертатном возрасте, и они не происходят при одностороннем неопущении яичек. Во-первых, в возрасте 2–3 мес гоноциты (примитивные сперматогонии) в пуле стволовых клеток плода трансформируются во взрослые темные сперматогонии, которые формируют соответствующий пул взрослых клеток (это, вероятно, связано с резким повышением секреции ЛГ, ФСГ и тестостерона в раннем грудном возрасте). Второй этап происходит в возрасте от 4 до 5 лет, когда начинается мейоз и формируются первичные сперматоциты. Вовлекается контралатеральное опущенное яичко, но в нем процесс идет в меньшей степени, чем в неопустившемся яичке. Выявление трансформации гоноцитов повлияло на рекомендации по времени проведения орхидопексии. В постпубертатном периоде орхидопексия сопровождается риском азооспермии или олигоспермии, составляющим более 85%. Высказано предположение, что при крипторхизме, даже в случае опущения яичек в мошонку, никогда не сформируется нормальная сперматогенная функция в результате исходного повреждения созревания половых клеток, повреждения сосудов яичек в ходе орхидопексии или врожденного дефекта яичек. Способность к оплодотворению зависит от предоперационного анамнеза и результатов лабораторных исследований. На дисгенезию яичек может указывать повышение уровня гонадотропинов, в таких случаях может быть показано раннее хирургическое вмешательство. Нормальное содержание гонадотропинов и снижение количества половых клеток могут указывать на транзиторную гипофункцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы с плохим прогнозом в отношении способности к оплодотворению. При нормальном уровне гонадотропинов, ингибина В, а также при нормальном количестве половых клеток прогноз в отношении способности к оплодотворению хороший [595]. Исследование мужчин с крипторхизмом показало, что они становятся отцами в 65% случаев при двустороннем крипторхизме, в 90% случаев при одностороннем крипторхизме и в 93% случаев в контрольной группе. Снижение способности к оплодотворению подтверждается результатами анализа гормонов и спермы [596]. Сообщают об успешной фертилизации с помощью интрацитоплазматической инъекции спермы, полученной из яичек мужчин с крипторхизмом, которым проводили орхидопексию после достижения пубертатного периода [597]. У мужчин после орхидопексии возможно незначительное повреждение семявыносящего протока, что приводит в дальнейшем к формированию антител к сперматозоидам, а это в конечном счете может стать причиной нарушения способности к оплодотворению.

Крипторхизм ассоциируется с повышением риска рака яичек, который постепенно возрастает. Частота рака яичек в Англии у мужчин всех возрастов возросла с 2 на 100 тыс. в 1909 г. до 4,4 на 100 тыс. в 1999 г., при этом отмечено повышение риска в пубертатном периоде [598]. Такие данные специфичны для конкретной национальности, возможно различие между разными странами вплоть до 10-кратного уровня [587]. В недавнем исследовании в Швеции было показано увеличение общего риска рака яичек при крипторхизме с 2,5 до 8, при этом максимальный риск ассоциировался с интраабдоминальным расположением яичек по сравнению с паховым, и зарегистрировано повышение риска у пациентов с хромосомными нарушениями, различными синдромами, а также поздней орхидопексией или у пациентов, которым орхидопексию не проводили. При неопущении яичек их температура выше, чем в норме, и в таких яичках прекращается конверсия гоноцитов в сперматогонии, что, как предполагают, способствует злокачественной трансформации яичек. Существует очень небольшой риск рака яичек в препубертатном периоде, однако отсутствие рака *in situ* не служит гарантией того, что рак не разовьется во взрослом возрасте. После наступления пубертатного периода рекомендуют периодически проводить УЗИ яичек у таких пациентов.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Неблагоприятные факторы окружающей среды могут играть важную роль в увеличении риска рака яичка, крипторхизма, гипоспадии и низкого качества спермы — все эти характеристики описаны у пациентов с синдромом тестикулярной дисгенезии [599]. Затруднение в отношении объединения полученных данных без патофизиологического объяснения стало причиной критики данных концепций [600]. Эта область по-прежнему требует изучения.

При втягивании яичек возможно их опущение в мошонку, после чего они вновь поднимаются. Это рассматривают как вариант нормы, однако сообщают о потребности в орхидопексии у 22,7% пациентов, по данным наблюдения за группой из 150 человек. Выявление одного случая рака яичка у мальчика со спонтанным опущением яичек привело к предположению о том, что за такими пациентами следует устанавливать наблюдение [601]. Риск рака молочной железы, ассоциированный с гинекомастией, возрастает у мужчин с указаниями на неопущение яичек в анамнезе, орхидопексию, орхит, повреждение яичек, нарушение способности к оплодотворению или любые причины задержки полового созревания.

Гипотрофия плода предрасполагает к развитию нарушений репродуктивной функции у мужчин и также ассоциируется с синдромом тестикулярной дисгенезии. У мужчин с врожденной гипотрофией отмечают тенденцию к меньшему размеру яичек и меньшему уровню тестостерона, а также более высокое содержание ЛГ [602], что указывает на нарушение способности к оплодотворению, как и у женщин с гипотрофией. Взрослые мужчины, перенесшие гипотрофию новорожденных, характеризуются повышением активности ароматазы и 5α-редуктазы, что ведет к повышению уровня эстрадиола и ДГТ [603]. Основные проблемы связаны с тем, что повышение концентрации эстрадиола у мужчин приводит к увеличению риска рака яичек и таким образом не обеспечивает защитного действия в отношении сердечно-сосудистой системы, как это происходит у женщин. При выраженной гипотрофии у мальчиков повышается уровень ингибина B (то есть средняя масса при рождении более чем на 2 SD ниже среднего показателя для данного гестационного возраста), хотя в других исследованиях у мальчиков с гипотрофией с более высокой массой тела при рождении таких изменений отмечено не было [588, 604].

ДЕВОЧКИ

Синдром дисгенезии гонад и его варианты [562]. Наиболее частая форма гипергонадотропного гипогонадизма у женщин — синдром дисгенезии гонад (СТ и его варианты), спорадическое нарушение, частота которого составляет 1 на 2500 живорожденных девочек, при этом вся вторая половая хромосома (моносомия по X-хромосоме без гаплонедостаточности) или ее часть (то есть частичная моносомия по половой хромосоме) отсутствует [553, 589]. Приблизительно 99% оплодотворенных яйцеклеток с генотипом 45,X подвергается спонтанному выкидышу, и в каждом из 15 спонтанных выкидышей кариотип ребенка составляет 45,X. Кариотип 45,X ассоциируется с женским фенотипом, низким ростом, половым инфантилизмом и наличием множественных патологических изменений внутренних органов.

Мозаицизм половой хромосомы или структурное нарушение хромосомы X или Y (отмечают приблизительно у 40% пациенток с СТ) могут изменять характеристики данного синдрома. Синдром дисгенезии гонад и его варианты могут характеризоваться целым спектром проявлений, от классического фенотипа 45,X до здорового фенотипа мужчины или женщины [553, 562]. Международный комитет представил полноценные рекомендации по диагностике и ведению пациентов с СТ [590].

45,X СТ. Низкий рост и половой инфантилизм — типичные проявления дисгенезии гонад с кариотипом 45,X и отсутствием телец Барра (СТ), этот кариотип выявляют приблизительно в 60% случаев [562] (рис. 3.47). Низкий рост связан с утратой гомеобокс-содержащего гена, который расположен в псевдоаутосомном участке (PAR1)

https://t.me/medicina_free

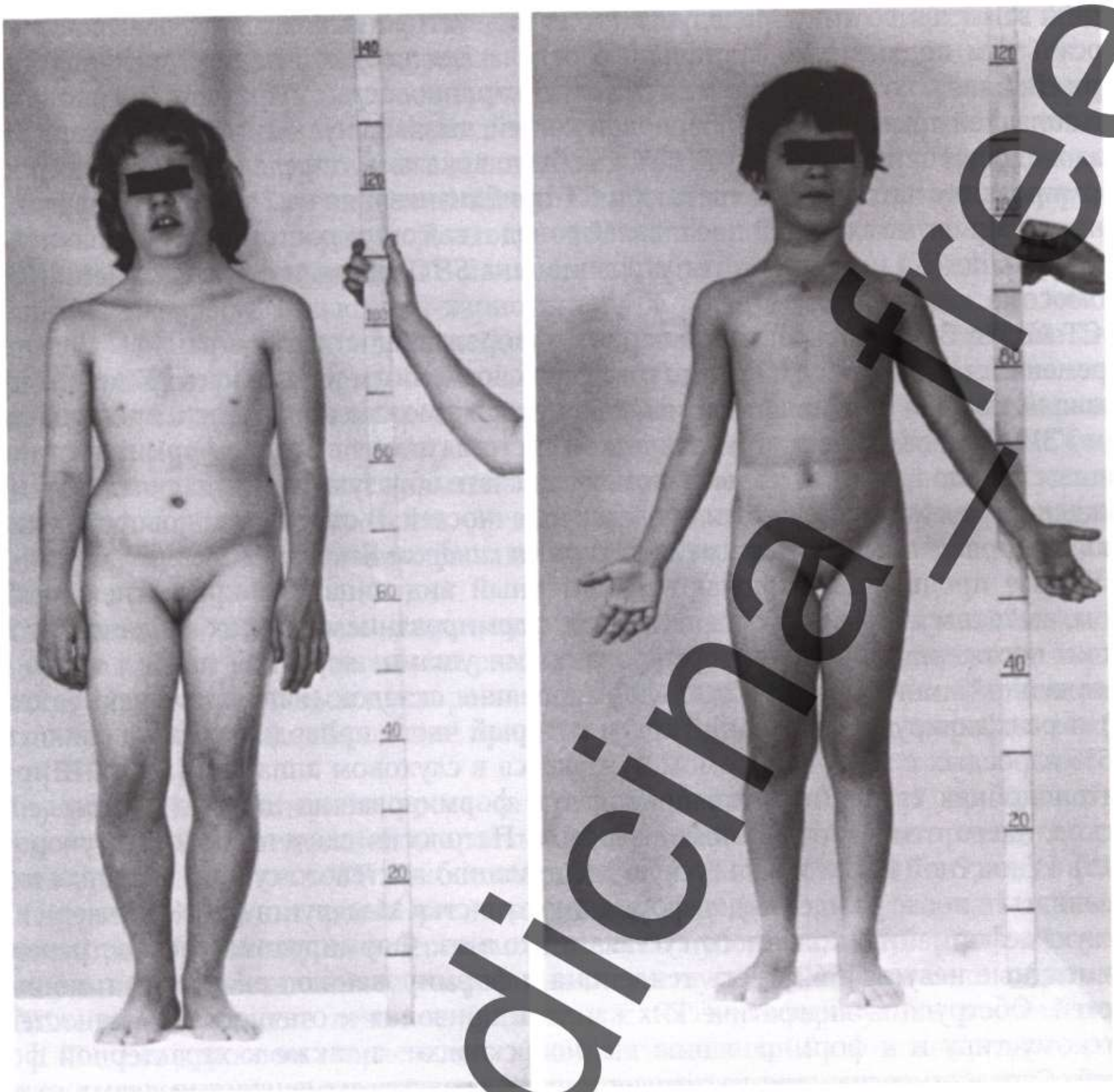


Рис. 3.47. *Слева*. Девочка в возрасте 14 лет и 10 мес с типичной формой синдрома дисгенезии гонад (синдрома Тернера). Тельца Барра не выявлены, кариотип 45,X. У девочки низкий рост (134,5 см, соответствует возрасту 9 лет и 5 мес), а также половой инфантилизм, за исключением формирования отдельных участков лобкового оволосения. У нее характерные признаки синдрома: короткая шея со складками, щитоподобная грудная клетка с большим расстоянием между сосками, признаки двустороннего поражения запястья, отечность тыльной поверхности пальцев, вальгусная деформация локтевого сустава, большое количество пигментных невусов, характерные черты лица и низко посаженные уши. Костный возраст 13,5 года, уровень 17-кетостероидов в моче 5,1 мг/сут, гонадотропинов — выше 100 МЕ/сут. Мазки из влагалища и уроцитограмма показали соответствие незрелому возрасту с отсутствием ороговевших плоских клеток. Женские вторичные половые признаки сформировались в результате эстрогенотерапии, и за счет циклической терапии сформировался регулярный цикл после отмены эстрогена. *Справа*. Девочка с кариотипом 45,X в возрасте 9 лет и 11 мес с синдромом Тернера. Помимо низкого роста (118 см, соответствует возрасту 6 лет и 11 мес), отмечены увеличение количества пигментных невусов и значительные изменения пальцев рук и ног. У девочки выявлена патология отдельных внутренних органов. В отличие от пациентки слева, основное клиническое проявление — низкий рост

короткого плеча хромосом X (p22) и Y (p11.3) и кодирует остеогенный фактор. Этот гомеобокс-содержащий ген [605] (*SHOX*), определяющий низкий рост, ранее носил название *псевдоаутосомного гомеобокс-остеогенного гена* (*PHOG*). Поскольку он локализован в участке PAR1 короткого плеча X- и Y-хромосом, он не вовлекается при инактивации X-хромосомы. Гаплонедостаточность *SHOX* определяет не только отклонения роста, но и патологическое укорочение предплечий и голени, а также дефор-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

мацию запястья по типу Маделунга (то есть двустороннее сгибание лучевой кости с дорсальным подвывихом дистального отдела локтевой кости при дисхондростеозе Лери–Вейлля), которая включает тяжелую карликовость с выраженной гипоплазией или аплазией локтевой и малоберцовой костей, вызвана нуль-зиготностью гена *SHOX*. Гаплонедостаточность по гену *SHOX*, как было показано, определяет снижение роста и формирование патологии скелета при СТ приблизительно на 2 из 3 SD. С другой стороны, у пациентов с полной дисплазией гонад и высоким ростом кариотип составляет 45,X/46,X der(X) и присутствует утроение гена *SHOX* в связи с дупликацией *SHOX* на хромосоме.

СТ может быть выявлен как в период новорожденности, так и раньше. Более 90% беременностей плодом с СТ заканчиваются спонтанным выкидышем. У такого плода выявляют отек и большие гигромы шеи, которые можно обнаружить при пренатальном УЗИ. Данный дефект лимфатической системы лежит в основе формирования свободных складок кожи, которые в конечном счете образуют шейную складку. У новорожденных также возможна лимфедема конечностей. В отношении новорожденных с такими проявлениями СТ применяли термин *синдром Бонневи–Ульриха*.

Частые проявления включают характерный вид лица с микрогнатией, рыбьим ртом, высоким нёбом с патологией зубов, формированием складок эпиканта, птозом, низко посаженными или деформированными ушами, короткой шеей с низко расположенной линией роста волос, формирование складок (например, шейная складка) и рецидивирующий средний отит, который часто приводит к нарушению слуха (25% взрослых с этим синдромом нуждаются в слуховом аппарате [562]). Широкая щитоподобная грудная клетка приводит к формированию широко расставленных сосков, часто отмечают гипоплазию ареол. Патология скелета включает укороченность IV пястной кости и вальгусную деформацию локтевого сустава (которая может развиваться после рождения), деформацию запястья Маделунга (у 7% случаев), вальгусную деформацию коленного сустава и сколиоз. Формируются распространенные пигментные невусы [562], есть тенденция к формированию келоидов и гипоплазии ногтей. Обструкция лимфатических каналов приводит к отечности конечностей по детскому типу и к формированию шейной складки, а также к характерной форме ушей. Сердечно-сосудистая патология характеризуется изменениями левых отделов сердца и включает коарктацию аорты приблизительно у 10% пациентов (у 40% из них отмечают складки шеи), стеноз аорты и двустворчатого аортального клапана; у последних повышается риск расслаивающей аневризмы аорты. Необходима эхокардиография, показано профилактическое применение антибиотиков при выявлении анатомических отклонений. Повышение амбулаторного индекса плотности артерий может быть дополнительным фактором риска развития серьезных заболеваний сердца в более позднем возрасте [606]. Патология собирательной системы почек, отклонения положения или ориентации почек, а также недостаточное их кровоснабжение присутствуют у 30–60% пациентов. Часто возникают рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей. К числу дефектов пищеварительной системы относятся телеангиэктазии кишечника и гемангиоматоз, которые иногда приводят к массивному кровотечению из желудочно-кишечного тракта. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника, хронических заболеваний печени и рака кишечника возрастает. Такие аутосомные заболевания, как тиреоидит Хасимото (увеличение относительного риска в 16 раз) и болезнь Грейвса, встречаются часто, описана связь с развитием ювенильного ревматоидного и псориатического артритов.

По-прежнему диагноз СТ устанавливают в сравнительно позднем возрасте, за исключением новорожденных с выраженным фенотипом синдрома Бонневи–Ульриха или пациентов, у которых диагноз был установлен при амниоцентезе. Рекомендован анализ кариотипа у всех девочек в препубертатном возрасте с ростом меньше −2,0 SD и двумя соматическими признаками синдрома. Ранняя диагности-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ка — ключ к выбору оптимального подхода к нивелированию снижения роста и выявлению скрытых проявлений синдрома.

Обычно УЗИ или МРТ таза позволяют выявить матку даже при ее малых размерах и неразвитости, а также «полосковидные» гонады (стреки). Ультрачувствительный анализ на наличие эстрогенов подтверждает снижение овариальной функции у девочек с СТ, поскольку значение эстрадиола значительно ниже, чем у здоровых девочек в пубертатном периоде. Долгосрочное наблюдение за женщинами с данным синдромом, ранее получавшими ГР и эстрогены, выявило нормальный размер матки во взрослом возрасте только при кариотипе 45,X/46,X, в то время как при чистом кариотипе 45,X зарегистрированы небольшие ширина и объем матки [607]. Наличие гонад-стреков сопровождается половым инфантилизмом, однако приблизительно в 10% случаев возможны половое созревание, менархе и в редких случаях беременность [562]. У женщин с некоторыми вариантами сохранена способность к оплодотворению и вынашиванию нормального ребенка, хотя риск сердечно-сосудистых заболеваний повышает опасность. У взрослых возможна гормонозаместительная терапия для подготовки матки к вынашиванию донорского эмбриона и подготовки к родам.

К сожалению, некоторые пациентки, которым вводят донорскую яйцеклетку, умирают в связи с расслоением или разрывом аорты, и к проведению такого вмешательства следует относиться с осторожностью [601, 608]. Во взрослом возрасте рекомендовано длительное наблюдение при СТ с проведением эхокардиографии каждые 5 лет [590].

Внутриутробная задержка роста со средним дефицитом роста при рождении 2,6 см (−1,24 SD) и медленной скоростью роста в детском возрасте приводит к снижению роста у девочек с СТ приблизительно на 8–9 см (−3,0 SD) к 3 годам [609]. Значительный дефицит роста регистрируют в первые 3 года жизни. Снижение скорости роста происходит в период ожидаемого пубертата, и пубертатный скачок роста у пациенток без полового созревания отсутствует. По данным Великобритании и США, не получавшие лечения пациентки с СТ характеризуются ростом около 142–143 см во взрослом возрасте, что приблизительно на 20 см ниже среднего роста женщины; конечный рост коррелирует со средним ростом родителей и здоровых женщин из той же этнической группы. Гаплонедостаточность по гену *SHOX*, как считают, на 2/3 определяет дефицит роста. Полагают, что второй ген на коротком плече X-хромосомы, на который не влияет инактивация X-хромосомы, определяет дефицит на оставшуюся 1/3. У девочек с СТ и спонтанным пубертатом скорость роста в пубертатном периоде может быть временно выше, чем у девочек с аменореей, однако рост во взрослом возрасте у них не различается [562]. Для оценки ожидаемого роста детей с данным синдромом были составлены специальные кривые роста [610].

FDA было одобрено лечение ГР по поводу СТ для увеличения скорости роста и повышения окончательного роста во взрослом возрасте. Добавление терапии эстрогенами в низких дозах к ГР оказывает небольшое вспомогательное действие на рост во взрослом возрасте. Без лечения рост составляет 144,6±5,5 см, при проведении изолированного лечения эстрогенами — 140,8±5,0 см, при лечении ГР — 147,9±7,2 см, при сочетанной терапии ГР и эстрадиолом на протяжении в среднем 7,2±2,5 года с периода лечения/наблюдения рост составил 149,3±6,6 см [611]. Средняя прибавка роста в различных исследованиях составляла от 4 до 16 см, и, по данным систематического обзора литературы, наиболее вероятный исход — прибавка в росте 5 см [612]. Такая вариабельность в отношении прибавки роста до конца неясна, однако здесь могут участвовать многие факторы, включая возраст начала терапии, продолжительность ее применения, возраст (особенно количество лет с начала терапии ХГЧ) на момент начала заместительной терапии эстрогенами,

https://t.me/medicina_free

количество инъекций в неделю, приверженность к лечению, а также то, насколько последний измеренный рост соответствует росту во взрослом возрасте. Раннее начало терапии ГР (например, в возрасте 2–8 лет) приводит к более выраженному эффекту. Применение ГР у пациенток с СТ безопасно, и нежелательные явления отмечают не чаще, чем при применении ГР при других состояниях. Сообщают о некотором уменьшении выраженности отклонений пропорций тела при СТ на фоне лечения ГР, однако из-за непропорционального роста ступни некоторые девочки отказываются от продолжения лечения для обеспечения максимального действия на рост. 5-летнее наблюдение за молодыми взрослыми с СТ показало сохранение благоприятного действия ГР в отношении артериального давления, уровня липидов и роста во взрослом возрасте [613].

Исследование с участием 632 девочек с СТ из Дании показало повышенную частоту переломов, главным образом в предплечье, по сравнению с представителями контрольной группы. Частота этого осложнения была выше при отсутствии функционирования яичников, а также у девочек с осложненным семейным анамнезом в отношении переломов и предполагаемых семейных нарушений плотности костной ткани [614]. Создается впечатление, что терапия эстрогенами имеет критическое значение в отношении профилактики и лечения остеопороза, однако для подростков и взрослых оптимальная доза и локализация введения для предотвращения остеопороза неизвестны. При лечении ГР по поводу СТ в течение, по меньшей мере, 1 года не было выявлено отличий по МПКТ, хотя LBM была выше, а масса жировой ткани — ниже, чем у представителей из контрольной группы [615].

Приблизительно у 50% пациенток с СТ отмечают тенденцию к нарушению толерантности к глюкозе при отсутствии лечения ГР. У некоторых это может быть связано с сопутствующим ожирением, и повышается риск сахарного диабета 2-го типа. Несмотря на то обстоятельство, что значения глюкозы не изменяются при проведении терапии ГР, уровень инсулина обратимо возрастает в ходе лечения, что указывает на дополнительную степень инсулинорезистентности, ассоциированную с лечением ГР [616]. У пациенток с СТ уже в 11 лет регистрируют повышение концентрации холестерина в сыворотке крови еще до начала лечения ГР и эстрогенами.

Двухфазный характер секреции гонадотропинов, который отмечают в норме в грудном детском возрасте, усиливается при СТ [383] (см. рис. 3.27).

При наличии синдрома дисгенезии гонад задерживается появление лобковых волос (то есть пубархе), даже несмотря на то, что адренархе, о котором свидетельствует повышение концентрации ДГЭАС в плазме крови, происходит вовремя [402]. У девочек с недостаточностью яичников отмечают раннее адренархе и, таким образом, повышенные сывороточные значения ДГЭАС, однако пубархе наступает позже. В то же время у девочек, у которых есть хотя бы начальные признаки развития молочной железы, наступление адренархе соответствует таковому в здоровой популяции. Это позволяет предполагать, что функционирование яичников необходимо для превращения ДГЭА в активные андрогены, которые отвечают за формирование лобковых волос у девочек в норме. У пациенток с этим синдромом лобковое оволосение редкое, однако терапия эстрогенами приводит к увеличению роста лобковых волос, несмотря на отсутствие возрастания секреции андрогенов надпочечников, а также терапия эстрогенами влияет на внешние характеристики лобкового оволосения.

Поведение и развитие при СТ. Чрезвычайно важные компоненты длительного ведения пациенток с СТ — проведение консультаций и формирование группы взаимопомощи. Девочки с СТ моложе 6 лет не воспринимают свой рост как маленький, однако к 7–12 годам, а особенно к 13–15 годам девочки с СТ испытывают значительную потребность в терапии ГР и даже имеют нереалистичное представление относительно того, чего можно достичь с помощью терапии ГР в отношении роста во взрослом

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

возрасте. Терапия ГР улучшает самовосприятие даже при сохранении значительных различий в росте между девочками с СТ и их здоровыми сверстницами. Увеличение роста при терапии ГР не влияет на качество жизни, на которое действуют дефекты со стороны сердечно-сосудистой системы и поражение органов слуха [617]. У девочек, прекративших терапию ГР лишь после достижения взрослого возраста, не отмечено признаков депрессии, однако сохраняются проблемы самовосприятия и отношения к собственному телу, несмотря на значительное увеличение роста. Выраженность психологических проблем при СТ не всегда уменьшается при проведении терапии ГР и увеличении роста во взрослом возрасте.

В отношении вербальных и языковых навыков девочки с СТ напоминают здоровых сверстниц, и их IQ соответствует норме при оценке способности к речи, включая восприятие и словарный запас, однако возможны нарушения зрительно-конструктивных или зрительно-перцептивных, пространственно-временных показателей. Зрительно-моторная координация и способность к математическим действиям (особенно в отношении геометрии) могут быть снижены, что приводит к занижению результатов IQ-тестов в связи с ошибками при подсчетах и в процессах, связанных с соотнесением данных [618]. Девочки с мозаицизмом по кариотипу 45,X, ассоциированному с наличием клеточной линии 46,XX, 45,X/46,XX показывают результаты, близкие к норме, по сравнению с другими типами мозаицизма. Только у 3,3% девочек с СТ отмечают задержку развития при отсутствии варианта СТ, вызванного кольцевой Х-хромосомой. Полезно мониторировать прогресс пациенток по математике в высшей школе. Отмечена устойчивая патология, по данным МРТ правой теменной доли и затылочных долей, а также снижение объемов этих областей, что определяет дефекты зрительно-пространственной обработки. Эти анатомические данные имеют отношение к трудностям пространственного восприятия, которые выявляют в большинстве исследований у девочек с СТ, поскольку эти трудности чаще всего связаны именно с поражением правой теменной области.

У пациенток с СТ возрастает риск нарушения социальной приспосабливаемости. Несмотря на существование данных о том, что происхождение оставшейся Х-хромосомы при классическом СТ влияет на поведение в связи с импринтингом, недавние исследования не могут подтвердить значение импринтинга в отношении социального поведения [619].

Перевод девочек с СТ от педиатра к взрослому терапевту наилучшим образом осуществляется при участии опытной команды, которая в идеале состоит из эндокринолога, кардиолога, нефролога, специалиста по репродуктивной эндокринологии, аудиолога, хирурга-отоларинголога, пластического хирурга, стоматолога и психолога. Это связано с тем, что у данных пациенток возможны многообразные нарушения в сфере патологии роста, сердечно-сосудистых заболеваний, поражения гонад и способности к обучению [618].

Варианты синдрома дисгенезии гонад, положительные по тельцам Барра. Мозаицизм хромосом 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX или 45,X/46, XX/47,XXX ассоциируется с выявлением телец Барра в буккальном мазке и обычно сопровождается меньшим количеством проявлений синдрома дисгенезии гонад. Структурные аномалии Х-хромосомы могут ассоциироваться с появлением меньшего количества фенотипических признаков данного синдрома. Отсутствие генетического материала в длинном или коротком плече второй Х-хромосомы может вызывать снижение функций гонад. Утрата короткого плеча Х-хромосомы или его части приводит к появлению физикальных признаков СТ [562]. Локализация и распространенность делеции участка короткого плеча Х-хромосомы детерминируют вероятность менее выраженного пубертатного скачка и спонтанного полового созревания.

Варианты дисгенезии гонад, отрицательные по тельцам Барра. К этим вариантам относятся мозаицизм 45,X/46,XY и структурные аномалии Y-хромосомы. У дан-

https://t.me/medicina_free

ных пациентов фенотипы варьируют от характерного для классической дисгенезии гонад до промежуточной формы половых органов и мужского фенотипа [562]. У них низкий рост, задержка полового созревания и анамнез оперативных вмешательств по поводу гипоспадии. Дифференцировка тестикул варьирует от стреков до полностью функциональных яичек. При мозаицизме с поражением Y-клеточной линии или патологией Y-хромосомы существует риск неопластической трансформации пораженных яичек. Возможно развитие гонадобластом — доброкачественных неметастазирующих опухолей гонад, которые синтезируют тестостерон или эстрогены. Возможно, что такая опухоль будет кальцифицирована в достаточной степени для выявления ее при рентгенографии брюшной полости. Признаки феминизации или вирилизации пациента с дисгенезией гонад, а также наличие Y-клеточной линии могут указывать на формирование гонадобластомы. Большее значение имеет повышение частоты формирования злокачественных опухолей из герминативных клеток, формирующихся из диспластичных гонад или гонадобластомы. К числу примеров относятся дисгерминомы, тератомы зрелого возраста и тестикулярная интраэпителиальная неоплазия [620]. Эти опухоли чаще развиваются в постпубертатном периоде и реже у детей [562].

Дисгенезия гонад по типу 46,XX и 46,XY. Термин «чистая дисгенезия гонад» описывает людей с женским фенотипом, половым инфантилизмом и кариотипом 46,XX или 46,XY без хромосомных аномалий [562].

Семейная и спорадическая форма 46,XX дисгенезии гонад и ее варианты. Как правило, дисгенезия гонад с фенотипом 46,XX характеризуется следующими особенностями: нормальный рост, половой инфантилизм, двусторонние гонады-стреки, нормальные внутренние и внешние женские половые органы и первичная аменорея. Стреки иногда синтезируют эстрогены или андрогены, при этом редко происходит злокачественная трансформация. При неполных формах этого состояния возможна гипоплазия яичников, которые вырабатывают достаточно эстрогенов для некоторого развития молочной железы и нескольких менструальных циклов, которые постепенно переходят во вторичную аменорею. Этот гетерогенный синдром носит спорадический характер или характеризуется аутосомно-рецессивным наследованием [562], а в некоторых случаях он ассоциируется с другими врожденными мальформациями. Описаны семейные случаи, ассоциированные с нейросенсорной тугоухостью (синдром Перро).

Семейная и спорадическая форма 46,XY дисгенезии гонад и ее варианты. Для данного фенотипа характерны женские половые органы, в том числе с увеличением размеров клитора, при нормальном или высоком росте, двусторонние гонады-стреки, нормальное состояние мюллеровых структур, половой инфантилизм и евнухоидное телосложение. Это типично для дисгенезии гонад 46,XY. Приблизительно у 15% пациентов отмечают делецию или мутацию региона Y (*SRY*) гена, определяющего пол. При синтезе диспластичными яичками достаточного количества тестостерона возможны небольшое увеличение клитора при рождении и вирилизация в пубертатном периоде. Неполная форма дисгенезии гонад 46,XY может включать любой вариант первичных состояний внешних половых органов и внутренних протоков. Риск неопластической трансформации стреков и дисгенетических яичек возрастает, показана гонадэктомия. Данные нарушения обычно наследуются по X-сцепленному или сцепленному с полом аутосомно-доминантному типу, реже по аутосомно-рецессивному типу [562].

Все пациенты с дисгенезией гонад и Y-хромосомой или геном *SRY* чувствительны к развитию злокачественных новообразований, в том числе рака половых желез. В настоящее время отсутствует высококачественная доказательная база для оптимального подбора терапии, однако при диагностике показана гонадэктомия, особенно если гонады не пальпируются [621].

https://t.me/medicina_free

Другие причины первичной недостаточности яичников. Частота развития первичной недостаточности яичников возрастает в отсроченном периоде после цитотоксической химиотерапии и лучевого лечения, поскольку такие подходы увеличивают продолжительность жизни детей и подростков со злокачественными образованиями. Такая же ситуация характерна для мужчин, которым проводили химиотерапию или облучение яичек.

Лучевая терапия. Описаны случаи, когда транспозиция яичников, их перемещение из поля облучения в том случае, если таргетная терапия направлена не на них, перед проведением лучевой терапии обеспечивает формирование нормального менструального цикла, половое созревание и беременность [622]. Возможно поражение матки при облучении, в результате чего не происходит ее нормального роста в ходе беременности.

Химиотерапия. Успешное лечение острого лимфобластозного лейкоза у детей — достижение настоящего времени. Химиотерапия и облучение ЦНС или яичников приводят к дозозависимому повреждению [623]. При этом попытки защитить гонады путем подавления гипофизарно-гонадной оси введением половых стероидных гормонов или агонистов ГнРГ недостаточно эффективны [624]. Изучение способности к оплодотворению пациентов после онкологических заболеваний — новая область, специалисты которой стремятся сохранить способность к оплодотворению у детей и подростков, которым проводили терапию по поводу рака, в ней отмечают улучшение методов сохранения такой способности [625]. К сожалению, в настоящее время онкологи не обсуждают возможные методы сохранения фертильности с членами семьи пациентов. Тщательное наблюдение за детьми и подростками, получающими химиотерапию и лучевое лечение, эндокринологом необходимо.

Аутоиммунный оофорит. Преждевременное развитие менопаузы возможно в любом возрасте до наступления нормального климакса и описано у девочек-подростков. Прекращение функционирования яичников обычно проявляется как вторичная аменорея [626]. Аутоиммунный оофорит может вызывать овариальную недостаточность, что приводит к первичной аменорее, олигоменорее, остановке полового созревания и иногда к формированию кист яичника. Чаще всего это состояние ассоциируется с другими аутоиммунными эндокринопатиями, особенно с аутоиммунной болезнью Аддисона, в этом случае она может предшествовать наступлению надпочечниковой недостаточности, но это состояние редко развивается при изолированной преждевременной недостаточности яичников. Глюкокортикоидная терапия может, по меньшей мере, временно улучшить функции яичников.

Аутоиммунная полигландулярная недостаточность типа 1, также известная как синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии, — редкое системное аутоиммунное заболевание с различными клиническими проявлениями, включая гипопаратиреоз, надпочечниковую недостаточность, нарушение функций гонад, сахарный диабет, пернициозную анемию, гипотиреоз, хронический гепатит, слизисто-кожный кандидоз, дистрофическую гипоплазию ногтей, витилиго, алопецию, кератинопатию и нарушение всасывания в кишечнике. У 36% женщин с этим синдромом отмечена недостаточность яичников до достижения 20 лет, в то время как только у 4% мужчин с данным состоянием к этому возрасту отмечают тестикулярную недостаточность. Это аутосомно-рецессивное нарушение связано более чем с 42 мутациями в гене *CDK14* (*AIRE1*) в локусе генетической карты 21q22.3.

Аутоиммунный оофорит развивается более чем у 20% пациенток с аутоиммунной недостаточностью надпочечников. Различные аутоантитела выявлены у таких пациенток, включая аутоантитела к стероидогенным ферментам цитохрома P450; некоторые бывают органоспецифическими, в то время как другие взаимодействуют с антигенами более чем в одной ткани и более чем с одним типом клеток.

https://t.me/medicina_free

Гомозиготная галактоземия, связанная с мутацией гена галактозы-1-фосфатуридилтрансферазы (*GALT*), — состояние, которое часто ассоциируется с первичной овариальной недостаточностью. Оно проявляется как отсутствием начала полового созревания, так и первичной или вторичной аменореей и преждевременной менопаузой, однако у мужчин половое созревание протекает в соответствии с нормой, и риск тестикулярной дисфункции обычно низок. У комплексных гетерозигот половое созревание наступает в соответствии с нормой. Соблюдение диеты не предупреждает развитие яичниковой недостаточности, так же как и другие возможные профилактические методы [627]. Патогенез галактозо-индуцированного поражения яичников остается неясным, однако, вероятно, связан как с самой галактозой, так и с ее метаболитами, например галактитолом и уридиндифосфатгалактозой. В большинстве случаев состояние выявляют при проведении программы скрининга новорожденных.

Гаплонедостаточность гена FOXL2. Редкое аутосомно-доминантное расстройство, которое сопровождается дисплазией век и преждевременной овариальной недостаточностью, связано с гаплонедостаточностью гена *FOXL2* — члена семейства *wingedhelix/forkhead* факторов транскрипции [628]. Патология век включает образование пальпебральных трещин малого размера, птоз и образование небольшой кожной складки, которое распространяется внутри и кверху от нижнего века (*epicanthus inversus*). Этот ген экспрессируется в фолликулярных клетках, и мутации, которые приводят к гаплонедостаточности, ассоциируются с повышением частоты атрезии фолликулов. Степень овариальной недостаточности варьирует от первичной аменореи до нерегулярных менструаций и преждевременной овариальной недостаточности. УЗИ показывает различные результаты: от нормального внешнего вида яичников до гонад-стреков с недостаточным количеством примордиальных фолликулов, по данным биопсии. Только у женщин данный синдром проявляется нарушением способности к оплодотворению. В исследованиях на животных получены результаты, которые могут пролить свет на другие генетические мутации, вызывающие преждевременную овариальную недостаточность у человека, в том числе такие мутации, как *BMP15*, *FMR1*, *POF1B* и *FOXO3A* [629].

Врожденные нарушения гликозилирования-1: синдром углевод-дефицитного гликопротеина типа Ia. Врожденные нарушения гликозилирования-1 (то есть синдром углевод-дефицитного гликопротеина типа Ia) включают аутосомно-рецессивные нарушения, которые ассоциируются с дефицитом углеводных остатков в терминальных участках циркулирующих гликопротеинов, с поражением различного спектра гликопротеинов, фермент-связывающих протеинов и факторов коагуляции [630]. В качестве диагностического исследования применяют выявление типичной изоформы сывороточного трансферрина с помощью изоэлектрофокусирования. Среди клинических проявлений преобладают неврологические симптомы со стороны ЦНС и периферической нервной системы, страдает и гипофизарно-гонадная система.

Гипергонадотропный гипогонадизм протекает тяжелее у женщин, поскольку у мужчин происходит вирилизация в пубертатном периоде. Поражены яичники и гипофиз. У девочек отмечают половой инфантилизм, яичники гипопластичны или атрофичны. Выявляют высокое содержание сывороточных ФСГ и ЛГ с нормальными изоформами по данным электрофореза, однако по данным биоанализа биоактивность ФСГ снижается.

Резистентность рецептора ФСГ: мутации генов и гипергонадотропный гипогонадизм. Рецептор ФСГ входит в суперсемейство семиспиральных трансмембранных G-белок-связанных рецепторов. Он содержит крупный протяженный внеклеточный лиганд-связывающий домен. Аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутацией внеклеточного лиганд-связывающего домена ФСГ-рецептора, у женщин в шести семьях из Финляндии, главным образом из северного центрально-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

го региона, привело к задержке (40%) или нормальному наступлению полового созревания. Также обнаружены первичная аменорея, повышение уровня гонадотропинов и гипергонадотропная дисплазия яичников с остановкой развития яичниковых фолликулов на стадии первичного фолликула и с сохранением атрезии [583]. Клинические проявления во многом сходны с проявлениями у мышей, у которых дефицит ФСГ вызван таргетным разрушением гена, кодирующего β-субъединицу ФСГ. Вероятно, это заболевание обусловливает большинство случаев синдрома резистентных яичников. Ген рецептора ФСГ содержит 9 малых экзонов (1–9), которые кодируют внеклеточный лиганд-связывающий домен и один крупный экзон 10, который определяет основную составную часть рецептора, включая 7-спиральный трансмембранный и внутриклеточный домены. Финский вариант мутации, замена Ala1989Val, расположен во внеклеточном домене. Экспрессия мутации в трансфицированных клетках указывает на малую выраженность действия ФСГ на синтез цАМФ, выраженное снижение ФСГ-связывающей способности при нормальных показателях аффинности.

Мутации рецептора ФСГ у пациентов из Финляндии не представляют собой нуль-мутации. Пока неясно, приводит ли утрата или полная реактивация рецептора ФСГ к прекращению полового созревания и половому инфантилизму или к синтезу эстрогенов незрелыми овариальными фолликулами, описанному у нокаутированных по β-субъединице ФСГ мышей. В этих семьях у мужчин с данным состоянием обычно происходит маскулинизация в период пубертата, однако есть тенденция к малому размеру яичек. У них отмечают различную степень сперматогенной недостаточности, но нет азооспермии, повышается концентрация ФСГ и ЛГ в плазме крови, снижается уровень ингибина В, а содержание тестостерона соответствует норме [631].

Резистентность к ЛГ и ХГЧ. Устойчивость к ЛГ/ХГЧ, связанная с мутациями гена, кодирующего семиспиральный трансмембранный рецептор ЛГ/ХГЧ, описана в главе 1. У пациентов с кариотипом XY данное аутосомно-рецессивное заболевание приводит к псевдогермафродитизму у мужчин различной степени выраженности, наиболее легкая форм представлена изолированным микропенисом [632]. Менее тяжелые мутации *LHCGRm* могут ассоциироваться с задержкой полового созревания. У женщин с этим состоянием резистентность к ЛГ/ХГЧ не влияет на созревание в пубертатном периоде, но ведет к развитию аменореи с высоким содержанием сывороточного ЛГ при нормальных концентрациях ФСГ и эстрадиола.

СПКЯ, или функциональный овариальный гиперандрогенизм, не приводит к отсрочке наступления пубертата, но часто вызывает задержку менархе или отклонения менструального цикла [633]. Это состояние становится причиной серьезных отдаленных нарушений метаболизма, таких как дислипидемия и инсулинорезистентность, при избытке андрогенов и нарушениях репродуктивной функции.

Синдром Нунан. Для пациентов с синдромом Нунан (псевдосиндромом Тернера, синдромом Улльриха) характерны складчатость шеи, птоз, антимонголоидный разрез глаз, низко посаженные уши, низкий рост, вальгусная деформация локтевого сустава и лимфедема, что объясняет, почему этот фенотип получил название «псевдосиндром Тернера» [562]. Таких пациентов отличают от СТ треугольная форма лица, вогнутая грудная клетка, поражение правых отделов сердца (например, стеноз легочного ствола в сочетании с дисплазией клапана, дефект межпредсердной перегородки), в то время как при СТ страдают левые отделы сердца, отмечают гипертрофическую кардиомиопатию, различные дефекты свертывания крови и повышение частоты задержки умственного развития. У женщин с синдромом Нунан функции яичников не изменены. У мужчин присутствует нормальная дифференцировка наружных половых органов, но не всегда полностью опускаются яички, возможны аплазия или гипоплазия половых клеток и нарушение функций клеток Лейдига. Часто происходит задержка пубертата, поскольку 35% мальчиков достигают пубертата после 13,5 года,

https://t.me/medicina_free

а 44% девочек — после 13 лет [634]. При нормальном росте и массе тела на момент рождения в дальнейшем рост снижается. Средний рост взрослого человека составляет 162,5 см (63,9 дюйма) у мужчин и 152,7 см (60,1 дюйм) у женщин, что на 2 SD ниже кривой нормы. Пубертатный скачок роста часто отсутствует или происходит с задержкой.

Синдром Нунан наследуется как аутосомно-доминантное заболевание [562]. Ген, определяющий развитие синдрома Нунан локализован в длинном плече хромосомы 12 (12q24.2–q24.31), и была выявлена мутация *PTPN11*, но, по меньшей мере, также была обнаружена мутация трех других генов. Показано, что синдром Нунан сцеплен с участком хромосомы 12q24.1, и 8 генов в сигнальном пути RAS-MAPK вызывают синдром Нунан: *PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2* и *CBL* [634]. Частота этого заболевания соответствует 1 случаю на 1000–2500 человек. В 40–60% случаев у одного родителя можно обнаружить проявления данного синдрома. Приблизительно у 50% пациентов выявляют новые мутации.

FDA зарегистрировало применение ХГЧ у пациентов с синдромом Нунан. Ответ на ХГЧ снижается при наличии мутаций *PTN11* по данным некоторых, но не всех отчетов [635], и отмечено повышение риска злокачественных новообразований при этом генотипе [636]. При проведении терапии ГР у детей рост может соответствовать нижней границе нормы.

Синдром Фразье. Герминативная мутация в экзонах 8 или 9, кодирующая белки «цинковые пальцы» 2 или 3 в гене супрессора опухоли Вильмса, *WT1*, приводит к формированию синдрома Дени–Дреша. Последний включает опухоль Вильмса, мужской псевдогермафродитизм и раннее развитие нефротического синдрома с диффузным мезангиальным склерозом. Синдром Фразье включает псевдогермафродитизм у мужчин, нефротический синдром с фокальным и сегментарным гломерулярным склерозом, а также развитие гонадобластомы, ассоциируется с формированием мутации во втором донорском участке сплайсинга в интроне 9, что приводит к снижению количества KTS^{+}-изоформ. Хотя для большинства пациентов синдром Фразье характерна промежуточная форма половых органов, этот диагноз необходимо предполагать в любом случае наличия женского фенотипа с терминальной стадией заболеваний почек (в связи с локально-сегментарным гломерулосклерозом) и половым инфантилизмом. В этих случаях у пациентов отмечают кариотип 46,XY или 46,XX.

Диагностика задержки полового созревания и полового инфантилизма

При отсутствии начала пубертатного периода у девочек в возрасте 13 лет или мальчиков в возрасте 14 лет врач должен принять клиническое решение о том, в каком случае мы говорим о варианте нормы, а в каком необходимы тщательное наблюдение и лечение (рис. 3.48 и 3.49; табл. 3.20 и 3.21). У мальчика, у которого не произошло формирование вторичных половых признаков в течение 4,5 года после начала пубертатного периода, или у девочки, у которой не начались менструации в течение 5 лет после начала пубертатного периода, возможно наличие нарушения функций гипоталамуса, гипофиза или гонад. Диагноз «гипергонадотропный гипогонадизм» легко устанавливают по повышению концентрации ЛГ и ФСГ в плазме крови. Вместе с тем дифференциальная диагностика между гипогонадотропным гипогонадизмом и КЗРР остается трудной, несмотря на то, что этот вопрос исследовали в течение нескольких десятилетий. Это связано с тем, что данные физикального обследования и лабораторных исследований для этих двух состояний во многом сходны (см. табл. 3.21). У большинства мальчиков с задержкой полового созревания отмечают самоограничивающийся вариант течения в отношении скорости роста и КЗПС.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.20. Дифференциальная диагностика задержки полового созревания и полового инфантилизма

Состояние	Рост	Уровень гонадотропинов в плазме крови	Ответ ЛГ на тест с ГнРГ	Уровень половых стероидных гормонов в плазме крови	Уровень ДГЭАС в плазме крови	Кариотип	Обоняние
КЗРР	Низкий для данного хронологического возраста, обычно соответствует костному возрасту	Препубертатный, поздний пубертатный	Препубертатный, поздний пубертатный	Низкий, затем нормальный	Низкий для хронологического возраста, соответствующий костному возрасту	Нормальный	Нормальный
Гипогонадотропный гипогонадизм							
Изолированный дефицит гонадотропинов	Нормальный, отсутствие подросткового скачка роста	Низкий	Препубертатный или нет ответа	Низкий	Соответствует хронологическому возрасту	Нормальный	Нормальный
Синдром Кальманна	Нормальный, отсутствует скачок роста	Низкий	Препубертатный или нет ответа	Низкий	Соответствует хронологическому возрасту	Нормальный	Аносмия или гипосмия
Идиопатический дефицит множественных гормонов гипофиза	Низкий рост и небольшая скорость роста с раннего детского возраста	Низкий	Препубертатный или нет ответа	Низкий	Обычно низкий	Нормальный	Нормальный
Опухоли гипоталамо-гипофизарной области	Позднее снижение скорости роста	Низкий	Препубертатный или нет ответа	Низкий	Нормальный или низкий для данного хронологического возраста	Нормальный	Нормальный
Первичная гонадная недостаточность							
Синдром дисгенезии гонад (СТ) и его варианты	Низкий рост с детского возраста	Высокий	Усиленный ответ для данного возраста	Низкий	Нормальный для данного хронологического возраста	45,X или вариации	Нормальный
Синдром Кляйнфелтера и его варианты	От нормального до высокого	Высокий	Усиленный ответ в пубертатном периоде	Низкий или нормальный	Нормальный для данного хронологического возраста	47,XXY или вариации	Нормальный
Семейная форма дисгенезии гонад с фенотипом XX или XY	Нормальный для данного возраста	Высокий	Усиленный ответ	Низкий	Нормальный для данного хронологического возраста	46,XX или 46,XY	Нормальный

Таблица 3.21. Эндокринологические тесты для подтверждения диагноза конституциональной задержки полового созревания и гипогонадотропного гипогонадизма

- Ни один тест сам по себе не позволяет различить эти два состояния.
- Наступление полового созревания у мальчиков проявляется:
 - увеличением яичек >2,5 см в диаметре;
 - сывороточной концентрацией тестостерона >50 нг/дл;
 - пубертатным характером ответа ЛГ на введение болюса ГнРГ;
 - пубертатным характером пульсовой секреции ЛГ

https://t.me/medicina_free

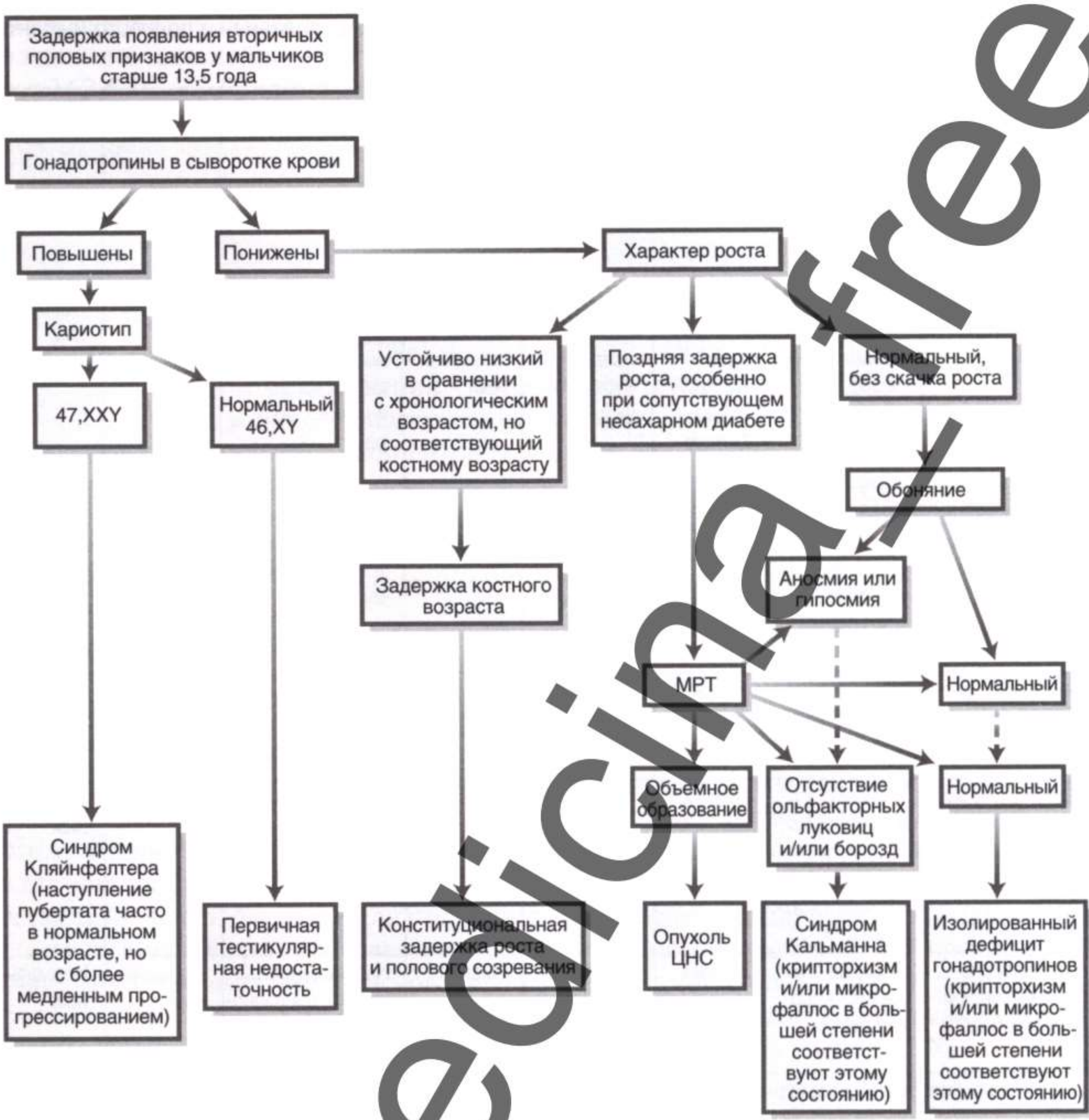


Рис. 3.48. Схема обследования при задержке полового созревания у мальчиков. ЦНС — центральная нервная система; МРТ — магнитно-резонансная томография

При сборе анамнеза необходимо учитывать все симптомы хронических или интермиттирующих заболеваний, а также все детали, связанные с ростом и развитием. Необходимо задать вопрос пациенту об обонянии. Начиналось половое созревание с его последующей остановкой или не начиналось? Наличие патологии беременности и родов, а также травмы при рождении в анамнезе пациента указывает на то, что врожденная или приобретенная в новорожденном возрасте патология может быть связана с задержкой полового созревания. Недостаточные линейный рост и питание в период новорожденности и в детском возрасте могут отражать длительно существующую патологию развития. При сборе семейного анамнеза можно выявить нарушения полового созревания или способности к оплодотворению, аносмию или гипосмию у родственников, а также задержку возраста наступления полового созревания у родителей или братьев/сестер. Обычно воспоминания о возрасте начала полового созревания сравнительно точны у женщин, но менее точны у мужчин. Выявление случаев близкородственного брака в анамнезе имеет большое значение для выявления аутосомно-рецессивных заболеваний.

https://t.me/medicina_free

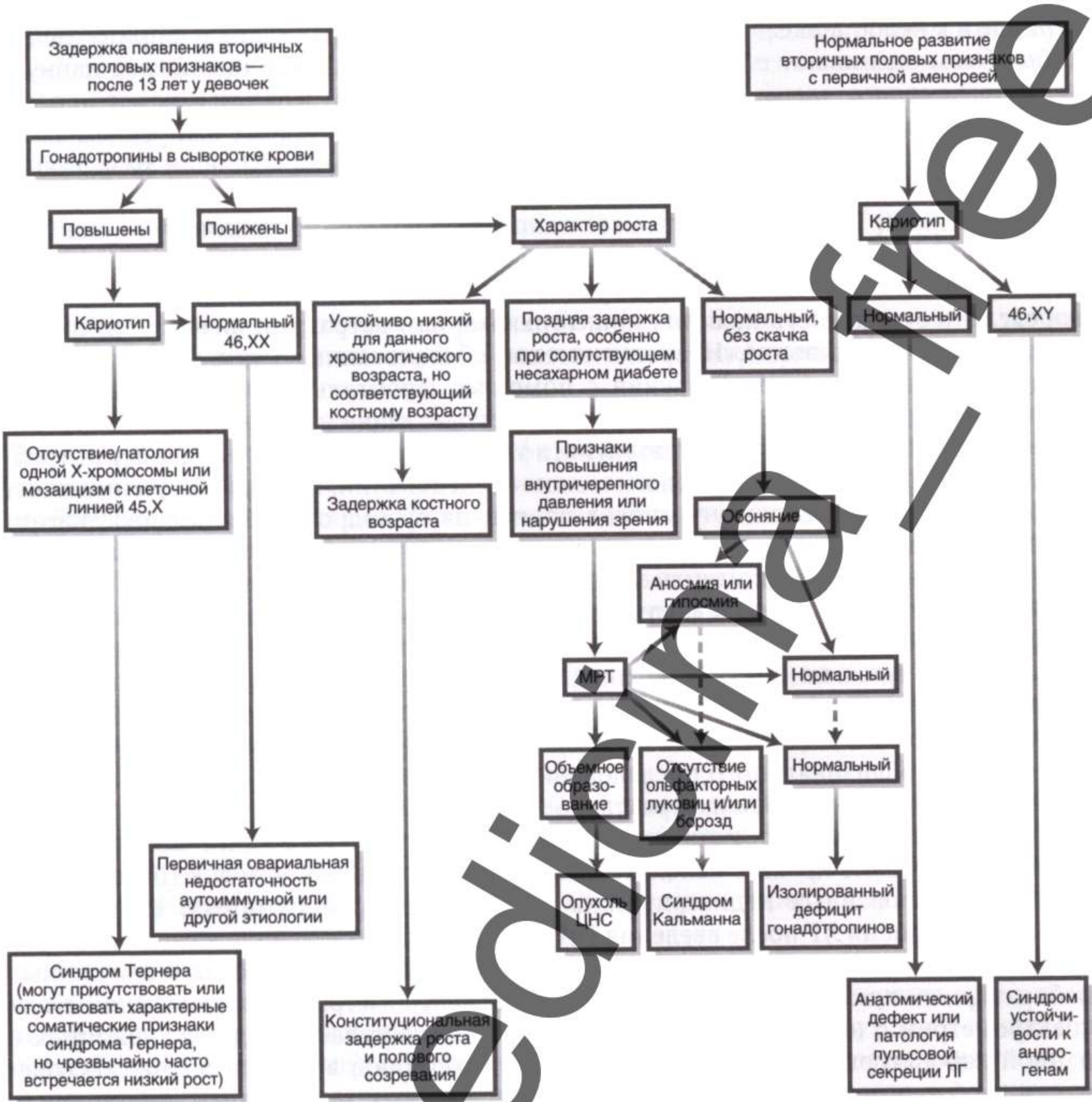


Рис. 3.49. Схема обследования при задержке полового созревания у девочек. ЦНС — центральная нервная система; ЛГ — лютеинизирующий гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография

Физикальное обследование начинают с точного определения роста, массы тела и ИМТ. Строят кривую роста для отображения графической скорости роста с момента рождения (см. главу 2). Нарушение роста обычно указывает на серьезные состояния, которые требуют немедленного вмешательства. Для выявления степени нарушений питания учитывают массу тела пациента. В нашу эпоху «эпидемии» ожирения необходимо рассчитать ИМТ и оценить его с учетом возраста и пола, а также это важно для определения статуса питания. Скорость роста необходимо задокументировать на протяжении по меньшей мере 6 мес, а лучше 12 мес. Соотношение верхней и нижней частей тела, а также размах рук определяют и сопоставляют с ростом. Оценивают признаки полового созревания, стадию вторичных половых признаков определяют с помощью физикального обследования в соответствии с представленными ранее стандартами (см. рис. 3.5, 3.6 и 3.10). Для определения стадии полового созревания у ребенка в некоторых обследованиях используют опросники с рисунками, которые не заменяют физикального обследования, поскольку существует тенденция к переоценке собственного развития в раннем пубертатном

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

периоде и к недооценке — в позднем. У мальчиков измеряют длину и ширину яичек, либо объем оценивают с помощью орхидометра. У мальчиков оценивают длину и диаметр полового члена, у девочек — диаметр молочной железы и размер ареол. Описано как наличие, так и отсутствие галактореи. У мальчиков с ожирением часто отмечают небольшие размеры полового члена в связи с избыточным разрастанием жировой ткани. Полноценная оценка длины возможна только после смещения жировой ткани. Такая ошибка бывает одной из наиболее частых причин ошибочного обращения по поводу гипогонадизма. Оценивают степень лобкового и подмышечного оволосения, а также выраженность акне или комедонов. Необходимо определить вероятность наличия крипторхизма или ретракции яичек, если они не пальпируются в мошонке. Неврологическое обследование, в том числе изучение зрительных дисков и полей зрения с помощью фронтальной конфронтационной периметрии, позволяет выявить признаки, указывающие на наличие злокачественной опухоли ЦНС или дефекты развития, а также дает возможность оценить потребность в более точном офтальмологическом обследовании. Большое значение имеет оценка обоняния, поскольку у многих пациентов с синдромом Кальманна диагноз устанавливают с отсрочкой в несколько лет, даже при наличии классических проявлений. Врачи должны помнить о возможности такого диагноза и о том факте, что пациент или члены их семьи могут не обращать внимания на наличие врожденной аносмии в течение нескольких лет. О наличии патологии кариотипа могут свидетельствовать признаки дисгенеза гонад (то есть СТ) или небольшой размер яичек и гинекомастия при синдроме Кляйнфелтера. Для выявления хронического заболевания, которое может способствовать задержке полового созревания, важно проведение полного физикального обследования, включая исследование легких, сердца, почек и желудочно-кишечного тракта.

Лабораторные исследования (табл. 3.22) включают определение концентрации ЛГ и ФСГ в плазме крови с использованием чувствительных методов III поколения в специализированных педиатрических эндокринных лабораториях, определение повышения уровня ЛГ после введения ГнРГ или его агонистов, а также концентрации тестостерона у мальчиков и эстрадиола у девочек в педиатрических эндокринных лабораториях с использованием ВЭЖХ/масс-спектрометрии или тандемной масс-спектрометрии с использованием стандартных показателей для детей, принятых в данной лаборатории. Для определения уровня гормонов в период полового созревания необходимо использовать одну из национальных эндокринных лабораторий, поскольку в локальных лабораториях обычно дифференцируют только нормальное содержание, повышение показателей и слишком низкие их значения у взрослых, и

Таблица 3.22. Исследование уровня гормонов и визуализирующие исследования при задержке полового созревания

- Стартовая оценка.
 - Уровень тестостерона или эстрадиола в плазме крови.
 - Уровень ФСГ и ЛГ в плазме крови.
 - Уровень T_4 (и ПРЛ) в плазме крови.
 - Костный возраст и боковая рентгенография черепа.
 - Исследование обоняния.
- Наблюдения в дальнейшем.
 - Кариотип (низкий рост, фенотипические женщины).
 - МРТ с контрастированием.
 - УЗИ таза (женщины).
 - Исследование ГнРГ.
 - Исследование ХГЧ (мужчины).
 - Характер пульсовой секреции ЛГ.
 - Острота зрения и поля зрения.

https://t.me/medicina_free

существующие в их распоряжении методы не позволяют оценить степень снижения в пубертатном периоде [235]. Было показано, что результаты коммерческих иммунохемилюминисцентных методов определения ЛГ и ФСГ более чувствительны при использовании у детей по сравнению с иммунофлюоресцентным методом [637]. В ряде национальных лабораторий начали использовать ВЭЖХ в сочетании с тандемной масс-спектрометрией для улучшения чувствительности и специфичности, а также для большей точности при оценке показателей у детей (и женщин) [235]. Новейшие ультрачувствительные биоаналитические методы для определения низких концентраций тестостерона и эстрадиола или для общего уровня андрогенов или эстрогенов на данный момент недоступны на рынке. Обычно необходимо определение уровня T_4 и ТТГ у мальчиков и девочек, часто рекомендуют также проводить оценку уровня ПРЛ.

Рентгенографическое исследование может включать определение костного возраста, и, если данные анамнеза или физикального обследования соответствуют наличию поражения ЦНС — МРТ головного мозга, при этом необходимо уделять особое внимание области гипофиза и гипоталамуса с использованием контрастирования. Т2-взвешенные фронтальные проекции позволяют диагностировать синдром Кальманна. МРТ ольфакторного тракта с использованием КТ в большинстве случаев дает возможность выявить кальцификацию в отличие от стандартной рентгенографии или стандартной МРТ. УЗИ матки и яичников позволяет получить ценную информацию относительно стадии развития этих органов, однако только в том случае, если у специалиста есть опыт обследования детей и подростков на ранних стадиях подросткового периода. При гипогонадотропном гипогонадизме следует оценить необходимость проведения денситометрии.

Всем девочкам с низким ростом и неустановленным диагнозом необходима оценка кариотипа, даже при отсутствии соматических признаков СТ, особенно при задержке полового созревания или необъяснимо низком росте. Следует проводить оценку кариотипа у мальчиков с подозрением на клинические проявления или поведение, соответствующие синдрому Кляйнфелтера.

Предположительный диагноз КЗРР устанавливают в том случае, если данные анамнеза или росто-весового анализа выявляют наличие низкого роста при устойчивой скорости роста для данного скелетного возраста (и при отсутствии признаков повреждения гипоталамуса), есть указания на задержку полового созревания у членов семьи, получены определенные результаты физикального обследования (включая оценку обонятельного порога), оценки состояния зрительных дисков и полей зрения, выявлена существенная задержка костного возраста. В классических случаях может не потребоваться МРТ гипоталамо-гипофизарной области. Как правило, скорость роста у этих пациентов соответствует костному возрасту, снижение скорости роста, отмечаемое у некоторых детей в норме незадолго перед появлением вторичных половых признаков, может вызывать опасения в случае его возникновения у этих детей. Начало пубертата в большей степени коррелирует с костным, нежели с хронологическим возрастом, хотя для костного возраста не показано преимуществ в отношении оценки наступления пубертата у мальчиков в норме по сравнению с хронологическим возрастом. Анализ костного возраста нельзя рассматривать как высокоточный тест [138]. Повышение концентрации гонадотропинов и половых стероидных гормонов до раннего пубертатного уровня на несколько месяцев предшествует появлению вторичных половых признаков. Проведение соответствующих анализов для оценки содержания сывороточных ЛГ, ФСГ, эстрадиола и тестостерона позволяет прогнозировать развитие ребенка в будущем. Аналитические тесты III поколения для определения ЛГ достаточно чувствительны и позволяют определить появление эндокринных признаков наступления пубертата у большинства мальчиков с помощью взятия лишь одного образца крови, однако все еще часто используют динамический тест с ГнРГ с

https://t.me/medicina_free

использованием агонистов ГнРГ. В настоящее время методом оценки динамической секреции гонадотропинов при отсутствии нативного ГнРГ служит определение уровня гонадотропинов через 1 ч (или через 4 ч, по данным некоторых сообщений) после подкожного введения агониста ГнРГ.

Определение уровня сывороточного тестостерона в 8:00 ч позволяет точно выявить наступающее половое созревание. Значение больше 0,7 нмоль/л (20 нг/дл) позволяет прогнозировать увеличение яичек до >4 мл через 12 мес в 77% случаев и через 15 мес в 100% случаев, в то время как при значении <0,7 нмоль/л только 12% пациентов вступают в пубертатный период в течение 12 мес и 25% — в течение 15 мес. Этот подход позволяет выявить спонтанное половое созревание, но нужны наблюдение и выжидание [415]. Однократное определение уровня ингибина В выше 35 пг/мл предполагает устранение конституциональной задержки роста [230]. Недавно сообщили о надежном методе дифференцировки между конституциональной задержкой роста и ИГГ: базальный уровень ЛГ составил менее 0,3 МЕ/л, стимулированная секреция ЛГ [100 мкг трипторелина (Трипторелина ацетата*)] (4 ч) менее 5,3 МЕ/л или уровень ингибина В менее 111 пг/мл, что соответствует 100% чувствительности для ИГГ, при базальном уровне ЛГ менее 0,3 МЕ/л и концентрации ингибина В менее 111 пг/мл — со специфичностью 98,1% для ИГГ [638]. При тяжелом ИГГ выявляют низкие значения АМГ [245]. Перед тем как эти методы войдут в стандарты клинической практики, их необходимо детально оценить. Тактикой их выбора может оставаться тщательное наблюдение в том случае, если пациент не соответствует указанным критериям и не может быть четко отнесен к той или иной группе.

Предполагают, что выявление таких тревожных признаков служит четким индикатором именно дефицита гонадотропинов, а не конституциональной задержки роста. Таким образом, отсутствие предшествующего мини-пубертата в грудном возрасте (например, крипторхизм или микропенис) или наличие врожденных дефектов, включая аносмию, глухоту, синдром зеркального движения рук, аплазию почек, патологию зубов/пальцев, расщелину нёба или колобому, а также признаки синдрома CHARGE, указывают на более высокую вероятность дефицита гонадотропинов [639]. Генетическое тестирование с определением многих генов, отвечающих за развитие синдрома Кальманна, в настоящее время доступно. Предположительно его следует в первую очередь проводить у пациентов с синкинезией, агенезией зубов, патологией костей пальцев и нарушением слуха [640]. В настоящее время на рынке доступно генетическое тестирование на наличие *PROP*-мутаций при комбинированном гипопитуитаризме.

Как правило, у пациентов с изолированным дефицитом гонадотропинов отмечают средний для их возраста рост и евнухоидное телосложение, низкие концентрации половых стероидных гормонов, ЛГ и ФСГ в плазме крови, отсутствие выброса ЛГ в ответ на введение ГнРГ или его агонистов, либо подъем ЛГ выражен минимально. Амплитуда и обычная частота пульсовой секреции ЛГ снижаются при мониторировании серии анализов крови на протяжении 24 ч. При некоторых формах синдрома Кальманна обоняние отсутствует или нарушается. Однако, как было изложено выше, дифференциальная диагностика изолированного дефицита гонадотропинов и конституциональной задержки роста при отсутствии гипосмии или аносмии при исходном исследовании может быть затруднена. У пациентов с дефицитом гонадотропинов также возможен низкий рост, как и при КЗРР, и концентрации ЛГ и ФСГ при гипогонадотропном гипогонадизме могут быть неотличимы от таковых в норме у детей в препубертатном периоде или у детей с задержкой развития. Вместе с тем для выявления спонтанных и прогрессирующих признаков вторичного полового развития или повышения концентрации гонадотропинов либо половых стероидных гормонов необходимо наблюдение в течение нескольких лет, прежде чем диагноз может быть установлен с уверенностью. У пациентов с низким уровнем гонадотропинов есть тен-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

денция к достижению адренархе в нормальном возрасте. У них концентрации ДГЭАС выше, чем у пациентов с конституциональной задержкой роста, и эта динамика важна для дифференциальной диагностики [402]. В большинстве случаев отсутствие первых признаков полового созревания или недостаточное повышение уровня гонадотропинов или половых стероидных гормонов к 18 годам при нормальной концентрации сывороточного ДГЭАС для данного хронологического возраста подтверждает диагноз «изолированный дефицит гонадотропинов».

Пациентам с дефицитом гонадотропинов в сочетании с дефицитом других гормонов гипофиза необходимо тщательное обследование на предмет выявления злокачественного новообразования ЦНС. Патология полей зрения или зрительных дисков подтверждает диагноз «опухоль ЦНС». Даже при нормальных результатах этих обследований необходимо выполнить МРТ черепа для оценки состояния гипофиза, а также воронки и участков гипоталамуса. Создается впечатление, что МРТ превосходит КТ в отношении выявления объемных образований и патологии развития гипоталамо-гипофизарного участка.

Лечение при задержке полового созревания и половом инфантилизме

У взрослых с КЗРР в конечном счете происходит половое созревание. Часто достаточно повторного многократного наблюдения для подтверждения ожидаемого полового созревания. Вместе с тем, когда человек выглядит менее зрелым по сравнению с его сверстниками, это может вызывать психологический стресс. Такие пациенты не могут встречаться с представителями противоположного пола, как это делают их друзья. Из-за меньших размеров тела они могут стремиться избегать занятий спортом. Их незрелый внешний вид может вызывать насмешки, особенно в школьных раздевалках, и их учеба может пострадать в связи с неправильным самовосприятием. Некоторые дети испытывают такое давление со стороны сверстников, и у них настолько низка самооценка, что только появление признаков полового созревания может обнадежить их и позволить им принимать участие в спортивных соревнованиях и поддерживать социальную активность вместе со своими сверстниками. Низкая самооценка у мальчиков с поздним половым созреванием может в дальнейшем перенестись и во взрослый возраст, даже после нормального формирования половых признаков. Создается впечатление, что задержка роста в большей степени определяет стресс по сравнению с задержкой собственно полового созревания.

В связи с психологическими причинами у мальчиков в возрасте 14 лет или старше при отсутствии признаков полового созревания может быть эффективен 3–6-месячный курс тестостерона энантата℘, тестостерона ципионата℘ (50 мг внутримышечно каждые 4 нед). Поскольку начало лечения с более высокой дозой 100 мг может привести к развитию приапизма у ранее не получавших лечение мальчиков, к терапии необходимо подходить с осторожностью, использовать менее высокие дозы и короткодействующие лекарственные формы препаратов. Несколько наблюдений в течение нескольких десятилетий подтвердили отсутствие влияния на рост во взрослом возрасте при применении низких доз на протяжении короткого периода [641]. Считают, что низкая доза тестостерона энантата℘ безопасна, однако она может повышать содержание аполипопротеина В и снижать уровень холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина AI (эстрадиол повышает содержание холестерина липопротеинов высокой плотности и снижает содержание триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина В). Несмотря на то обстоятельство, что использование экзогенных андрогенов может улучшать

https://t.me/medicina_free

самовосприятие пациента и способствовать началу вторичных половых изменений, связанных с половым созреванием, применение низких доз андрогенов не оказывает благоприятного действия на окончательный рост.

Следует избегать алкилированных препаратов тестостерона в связи с риском развития не зависящей от дозы или продолжительности лечения печеночной пурпуры (геморрагических кист печени). Несмотря на то что возможна регрессия после прекращения терапии тестостероном, есть риск прогрессирования этого состояния с развитием печеночной недостаточности.

Иногда в качестве пероральной альтернативы внутримышечному введению тестостерона энантата℘ используют низкие дозы оксандролона (2,5 мг/сут внутрь). Этот препарат повышает рост, оказывая андрогенное действие, которое выражается в подавлении ЛГ и ФСГ, но при этом не стимулирует секрецию ГР, поскольку он не подвергается ароматизации с превращением в эстроген. Временное увеличение скорости роста при применении оксандролона не влияет на окончательный рост, по данным большинства исследований. Прием галотестина℘ (флюоксиместерона℘) внутрь в дозе 2,5 мг на протяжении 6–60 мес приводил к ускорению полового созревания, при этом не оказывая неблагоприятного действия на окончательный рост взрослого, хотя потребность в приеме ежедневной дозы может снижать приверженность к терапии. Тестостерон (тестостерона ундеканоат℘) в дозе 40 мг/сут — также эффективный, но дорогостоящий препарат для пациентов, которые выбирают пероральную терапию (в настоящее время препарат не зарегистрирован FDA). Это лечение может приводить к повышению скорости роста, но не вызывает увеличения пульсовой секреции ЛГ, среднего показателя ЛГ в течение ночи, тестостерона или уровня TeBG либо индекса свободного андрогена, простатоспецифического антигена и объема яичек [642]. Существует опыт применения тестостерона (тестостерона ундеканоата℘) каждые 6–9 нед с ускорением полового созревания у пациентов с ИГГ, при этом данных о такой терапии у подростков нет [643]. Возможно применение трансдермальных форм тестостерона в виде пластыря на 1 сут либо геля, хотя опыт применения этих форм андрогенов ограничен по сравнению с другими формами (в настоящее время FDA не зарегистрировало данную лекарственную форму). Предварительный опыт показывает, что применение пластыря андродерм℘ в дозе 2,5 мг на протяжении ночи (8–9 ч) или через день на протяжении ночи позволяет достичь физиологических уровней тестостерона, приводит к снижению содержания TeBG, стимуляции роста и вирилизации, а также повышает МПКТ у подростков с гипогонадизмом, при этом не оказывая существенных побочных эффектов. Исследования показали, что применение трансдермального тестостерона (вирормона℘, 5 мг) в течение ночи (8–12 ч) на протяжении 4-недельных периодов у мальчиков с задержкой полового созревания и низким ростом приводило к повышению содержания тестостерона в слюне, стимулировало рост нижних конечностей по данным кнемометрии (чувствительного быстрого метода измерения длины конечности) и стимулировало метаболизм кости, на что указывает повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови [644, 641]. У взрослых зарегистрирован крем с тестостероном, однако этот препарат не одобрен к применению у подростков с задержкой полового созревания.

В настоящее время рассматривают оптимальные варианты применения эстрогенов. Многие специалисты предлагают использовать 17β-эстрадиол, а не этинилэстрадиол, что связано с более физиологическим характером его действия. Существуют данные лечения трансгендерных пациентов, у которых использование этинилэстрадиола или конъюгированного эстрогена сопряжено с повышенным риском венозного и артериального тромбоза [639]. У девочек в возрасте 13 лет или старше трансдермальный эстроген использовали в клинических исследованиях на протяжении десятилетий для лечения задержки полового созревания или гипого-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

надизма, при этом оказывалось благоприятное действие на физическое развитие и плотность костной ткани. В настоящее время этот препарат входит в широкую практику [645]. Целесообразность такой терапии подтверждается пониманием неблагоприятного действия пероральных форм эстрогенов. При приеме внутрь эстрогены поступают в портальную систему печени в изначально высокой концентрации (первое прохождение) и стимулируют образование таких белков, как С-реактивный белок, предшественник ангиотензина и активированный протеин С, которые способствуют появлению кардиальных осложнений. Эти осложнения не характерны для трансдермальных форм эстрогенов, которые применяются в меньших дозах и достигают органов-мишеней в сравнительно неизмененном виде и в меньших, более физиологических концентрациях. Уровень указанных выше белков при применении трансдермальных форм эстрогенов не изменяется [643, 646]. Пластыри с эстрогенами используют в дозах от 0,05–0,07 до 0,08–0,12 мкг/кг, что является частью Evorel patch, доступных в Европе (назначаются на ночь) или 1/6 до 1/8 пластырей Vivelle-Dot, доступных в США и назначаемых 1–2 раза в неделю [618]. Существуют индивидуальные вариации в отношении всасывания, которые составляют около 10%, но сходных уровней в плазме крови достигают при применении 17β-эстрадиола внутрь в дозе 2 мг, в виде геля в дозе 2 мг и в виде пластыря — 100 мг [639]. Вместе с тем в настоящее время данные пластыри не зарегистрированы FDA для применения.

Если в течение 3–6 мес после прекращения терапии половыми стероидными гормонами спонтанное половое созревание не наступает или концентрации гонадотропинов и тестостерона в плазме крови у мальчиков или эстрадиола у девочек не увеличиваются, возможно повторное проведение курса лечения. Обычно необходимо только 1–2 курса терапии. При прекращении лечения после увеличения костного возраста (например, до 12–13 лет у девочек или до 13–14 лет у мальчиков) у пациентов с конституциональной задержкой развития обычно в дальнейшем происходит самопроизвольное половое созревание, в то время как при наличии дефицита гонадотропинов такового не отмечают, и возможен регресс.

В лечении функционального гипогонадотропного гипогонадизма, ассоциированного с хроническим заболеванием, необходимо устранить собственно само заболевание. Задержка полового созревания в этой ситуации обычно связана с неадекватным питанием и низкой массой тела или избыточным расходом энергии. При возвращении массы тела к норме обычно половое созревание наступает спонтанно. Лечение левотироксином натрия способствует нормальному половому созреванию пациентов с гипотиреозом и задержкой полового созревания.

Переход от специалиста-педиатра, который занимается лечением пациентов в возрасте, рассматриваемом как подростковый, к взрослому эндокринологу в значительной степени оказывает влияние на характер лечения. Возникает ряд вопросов, связанных с изменениями самостоятельности пациентов и юридических вопросов. Есть предположение, что такой переходный период нужно рассматривать как отдельный этап в жизни [647].

Врожденная или приобретенная недостаточность гонадотропинов в результате очагового поражения или хирургического вмешательства требует заместительной терапии в любом возрасте, близком к возрасту начала пубертатного периода (табл. 3.23 и 3.24). В настоящее время при гипогонадотропном гипогонадизме показана терапия половыми стероидными гормонами, однако исследуют возможность применения гонадотропинов или ГнРГ для более физиологической стимуляции гонад в подростковом возрасте. В настоящее время неясно, каков будет оптимальный подход у подростков, однако наиболее часто используют заместительную терапию половыми стероидными гормонами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.23. Ведение и лечение пациентов с задержкой полового созревания

Цель
• Определить локализацию и причину возникновения патологии. • Способствовать формированию вторичных половых признаков и поддерживать их развитие. • Индуцировать пубертатный скачок роста. • Предотвратить потенциальные краткосрочные и долгосрочные психологические личностные и социальные проблемы, связанные с задержкой полового созревания. • Обеспечить нормальные либидо и потенцию. • Обеспечить способность к оплодотворению
Терапия
Подростки, выражающие беспокойство, у которых отсутствуют тревога или социальные проблемы
• Психологическая поддержка и наблюдение (выжидательная тактика). • Повторная оценка (включая уровень тестостерона или эстрадиола в сыворотке крови) через 6 мес
Психосоциальные проблемы, тревога, высокая обеспокоенность
Терапия в течение 4 мес. *Мальчики*: тестостерона энантат[р] 100 мг внутримышечно каждые 4 нед в возрасте 14–14,5 года или применение пластырей с тестостероном на ночь. *Девочки*: этинилэстрадиол 5–10 мг/сут внутрь или конъюгированные эстрогены 0,3 мг/сут внутрь либо применение пластырей с этинилэстрадиолом на ночь в возрасте 13 лет. Отсутствие терапии в течение 4–6 мес; повторная оценка состояния, включая определение сывороточного уровня тестостерона или эстрадиола; при необходимости повторный курс лечения

Таблица 3.24. Заместительная терапия при гипогонадизме

Мальчики
Цель: при установлении диагноза постараться обеспечить нормальное половое развитие. Стартовая терапия: в возрасте 13 лет тестостерона энантат[р] (или другие длительно действующие эфиры тестостерона) 50 мг внутримышечно 1 раз в месяц на протяжении приблизительно 9 мес (6–12 мес). В следующие 3–4 года: постепенное повышение дозы до заместительной дозы взрослого, составляющей 200 мг каждые 2–3 нед. Как освещено в тексте, гель с тестостероном в настоящее время применяют все более широко. Начать *заместительную терапию у мальчиков с подозрением на гипогонадотропный гипогонадизм* при костном возрасте, соответствующем 14 годам или менее. *Для обеспечения способности к оплодотворению* соответствующее время при гипогонадотропном гипогонадизме: пульсовая терапия ГнРГ или ФСГ и ХГЧ
Девочки
При четко подтвержденном диагнозе «гипогонадизм» (например, девочки с дисгенезией гонад и фенотипом 45,X) начать гормональную заместительную терапию в возрасте 12–13 лет. Цель: достичь нормального развития, соответствующего подростковому возрасту. Стартовая терапия: этинилэстрадиол 5 мг внутрь или конъюгированный эстроген 0,3 мг (или меньше) внутрь ежедневно в течение 4–6 мес либо предпочтительно трансдермальные формы эстрадиола. После 6 мес терапии (или раньше при развитии кровотечения) начать циклическую терапию. • Эстроген: в течение 1–21-го дня месяца. • Прогестаген: например, медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат[♠]) 5 мг внутрь 12–21-й день месяца. • Постепенное повышение дозы эстрогена на протяжении следующих 2–3 лет до достижения дозы конъюгированного эстрогена 0,6–1,25 мг или этинилэстрадиола 10–20 мг/сут на протяжении 1–21-го дня месяца либо пластырь с эстрадиолом. *При гипогонадотропном гипогонадизме* для стимуляции овуляции в соответствующее время пульсовая терапия ГнРГ либо терапия ФСГ и ХГЧ

Возможно исключение при сочетании дефицита ГР с дефицитом гонадотропинов. Если прогрессирование костного возраста и закрытия эпифизарной зоны достигнуто при применении тестостерона или эстрадиола до начала лечения ГР и до того, как терапия ГР обеспечит адекватный линейный рост, возможно снижение окончательного роста. Вместе с тем если половое созревание не началось достаточно рано, у пациента могут возникать психологические проблемы. Рекомендуют стимулировать развитие полового созревания с использованием низких доз половых стероидных гормонов к

https://t.me/medicina_free

14 годам у мальчиков и 13 годам у девочек, независимо от того, какой именно диагноз дефицита гонадотропинов был установлен. Пациенты с ИДГР также могут отмечать задержку полового созревания. При применении ГР, как правило, половое созревание наступает в соответствующем возрасте и может прогрессировать быстрее, чем в норме. У детей с дефицитом ГР отмечена корреляция между возрастом стимуляции полового созревания и ростом во взрослом возрасте при наличии сопутствующего дефицита гонадотропинов, в то время как при спонтанном половом созревании, наступающем раньше возраста гормон-индуцированного полового созревания у детей с дефицитом гонадотропинов, отмечают снижение окончательного роста. Это подтверждает рекомендации по выжидательной тактике в отношении начала полового созревания у детей с дефицитом ГР и гонадотропинов. Рост на момент наступления полового созревания также коррелирует с ростом во взрослом возрасте при наличии дефицита ГР. Вместе с тем искусственная задержка полового созревания при использовании аналога ГР для достижения более высокого окончательного роста была предпринята в отдельных случаях дефицита ГР или при низком росте, который был вариантом нормы. Однако в этом случае у пациентов, получавших лечение аналогами ГР, возникали проблемы, связанные со снижением плотности костной ткани, что привело к появлению предупреждений относительно использования данных препаратов у пациентов с дефицитом ГР. Для рекомендации такой терапии недостаточно доказательной базы [423].

При малых размерах полового члена, связанных с дефицитом гормонов гипоталамуса, возможно лечение с применением одного или двух 3-месячных курсов терапии тестостерона энантатом℘, при этом препарат вводят в дозе 25 мг в месяц внутримышечно для увеличения размеров полового члена [295]. Хотя высказаны сомнения в эффективности ранней терапии тестостероном для достижения соответствующих норме у взрослых размеров полового члена, эти сомнения опровергнуты существующим опытом. На основе аналогичных исследований у крыс появилось предположение, что увеличение размера полового члена в ответ на терапию андрогенами в более позднем возрасте не происходит. Эта концепция оказалась неверной. Сообщают о положительных результатах в отношении психологического статуса и достижении нормальных размеров полового члена [492, 648]. Адекватная терапия детей грудного и младшего возраста с микропенисом, связанным с дефицитом гонадотропинов или ГР, короткими курсами андрогенов, позволяет увеличить размеры полового члена в соответствии с возрастом. У пациентов с врожденным ИДГР иногда выявляют микропенис, при этом лечение успешно проводят только заместительной терапией ГР. Трансформация пола у грудного ребенка мужского пола из-за малых размеров полового члена вследствие дефицита тестостерона или ГР — абсолютно неадекватный метод лечения.

Эпизодическое применение ГнРГ способствует пульсовой секреции ЛГ и ФСГ, а также стимуляции гонад у детей в препубертатном периоде или у пациентов со снижением уровня гонадотропинов. Для эпизодического введения ГнРГ на протяжении длительного времени используют портативные помпы. Пульсовая терапия ГнРГ может индуцировать половое созревание и способствовать формированию вторичных половых признаков, а также сперматогенезу у мужчин и овуляции у женщин [649], однако она не имеет практического значения для индуцирования полового созревания в стандартной практике у мальчиков и девочек подросткового возраста с дефицитом гонадотропинов. Применение этой схемы терапии у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом делает возможным развитие беременности у женщин и сперматогенеза у мужчин. Более редкое введение ГнРГ способствует секреции ФСГ, а частое — секреции ЛГ и в конечном счете ассоциируется с клинической картиной по типу СПКЯ, хотя по своему функционированию гипоталамо-гипофизарно-гонадная система обычно достаточно гибка для того, чтобы подстроиться под различную частоту секреции ГнРГ.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Человеческий менопаузальный гонадотропин и ХГЧ можно использовать в качестве эффективной замены рекомбинантного человеческого гипофизарного ЛГ и ФСГ и обеспечивать полное созревание половых желез, однако такой режим терапии затруднительный и дорогостоящий. В настоящее время длительная заместительная терапия половыми стероидными гормонами — тактика выбора у пациентов с гипоталамическим или гипофизарным дефицитом гонадотропинов до возникновении потребности в оплодотворении.

Для лечения гипергонадотропного гипогонадизма используют заместительную терапию тестостероном у мальчиков и эстрадиолом у девочек. Для лечения дисгенезии гонад эстрогены следует назначить по достижении пациентом возраста 13 лет (костный возраст >11 лет) с целью обеспечения развития вторичных половых признаков в соответствующем хронологическом возрасте. При синдроме Кляйнфелтера возможна различная степень спонтанной маскулинизации в подростковом периоде, некоторым пациентам нужна заместительная терапия тестостероном. Необходимо проводить мониторинг концентрации тестостерона и ЛГ в плазме крови каждые 6 мес в пубертатном периоде и каждый год в дальнейшем. Если уровень ЛГ более чем на 2,5 SD выше среднего значения или содержание тестостерона ниже нормы для данного возраста, показана заместительная терапия тестостероном. Уровень ФСГ повышается в связи с недостаточным содержанием ингибина, обусловлен поражением яичек.

У детей, получающих заместительную терапию половыми стероидными гормонами при гипогонадотропном или гипергонадотропном гипогонадизме используют одинаковый режим терапии (см. табл. 3.24). Различные препараты тестостерона можно вводить различными путями. Следует избегать алкилированных препаратов тестостерона, поскольку существует риск формирования печеночной пурпуры (геморрагических кист печени), которая не связана с длительностью или дозой препарата. Несмотря на то что возможна регрессия при прекращении терапии тестостероном, также существует риск прогрессирования с развитием печеночной недостаточности. У мужчин возможно введение тестостерона энантата℘, тестостерона (Тестостерона пропионата♠) или тестостерона ципионата℘ (50–100 мг каждые 4 нед внутримышечно) в начале терапии (хотя описано развитие приапизма при применении высокой дозы у мальчика, ранее не получавшего тестостерон), в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до 200–300 мг каждые 2–3 нед. Заместительная терапия в низких дозах показана до наступления подросткового скачка роста. Тестостерон можно применять в виде кожного пластыря на кожу за пределами половых органов, что способствует формированию вторичных половых признаков у подростка с гипогонадизмом. Пластырь можно наклеивать в вечернее время на ночь, чтобы имитировать суточные колебания тестостерона, которые отмечают в раннем подростковом периоде. Физиологических значений сывороточного тестостерона можно достичь с использованием данных пластырей, а также возможно развитие вторичных половых признаков. У мальчиков-подростков снижается приверженность к терапии, они могут не приклеивать пластырь ежедневно, поэтому лучшую приверженность может обеспечить ежемесячное введение препарата или его применение 1 раз в 2 нед. Тем не менее у мотивированных подростков возможно применение пластырей по 2,5 и 5 мг тестостерона. Новые препараты геля тестостерона, которые обычно втирают в кожу предплечья или плеча, показаны для применения у взрослых, но не у подростков. Контакт геля, содержащего андрогены, с кожей, одеждой или полотенцами может приводить к вирилизации у детей раннего возраста или у женщин. Мази с тестостероном можно использовать в качестве терапии для увеличения размеров полового члена целенаправленно, однако при контакте с кожей, содержащей нанесенный гель тестостерона (до его всасывания), у ребенка грудного или младшего возраста возможно повышение риска проявления эффектов применения тестостерона [650].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Сначала девочки в возрасте 12–13 лет получают эстрадиол внутрь (5 мкг/сут) или в виде пластырей на протяжении 1–21-го дня месяца, вводят дозу 0,6–1,25 мг конъюгированного эстрогена. Поддерживающая доза должна быть минимальной для сохранения вторичных половых признаков, менструального цикла после отмены препарата и предупреждения остеопороза. После появления первых менструаций или не позже чем через 6 мес после начала циклической терапии дополнительно назначают прогестаген [например, 5 мг/сут медроксипрогестерона (Медроксипрогестерона ацетата*)] на 12–21-й день месяца. Нежелательные явления возникают редко, но могут включать прибавку массы тела, головную боль, тошноту, периферические отеки и легкую артериальную гипертензию. Применение фрагментов трансдермальных пластырей с 17β-эстрадиолом в ночное время (не зарегистрировано FDA для данного применения) освещено выше. Другие терапевтические подходы также возможны. Гель с эстрадиолом (не зарегистрировано FDA для данного применения) используют в возрастающей дозе от 1,0 до 1,5 мг на протяжении 5-летнего периода, и, как показано, этот препарат безопасен и эффективен в качестве заместительной терапии у девочек с СТ [651]. Как и в случае с тестостероном, необходимо не допускать контакта других детей с данным препаратом, поскольку возможно побочное действие андрогенов. Пластыри и гели не зарегистрированы для применения у подростков.

Вызывает беспокойство увеличение риска рака эндометрия и молочной железы у женщин, получающих длительную заместительную терапию эстрогенами, в том числе с СТ [652]. Использование прогестагенов для предотвращения нежелательного действия эстрогенов снижает риск рака эндометрия, но наилучшие показатели в отношении оптимальной дозы эстрогена, пути его введения и дозы прогестерона для улучшения развития без повышения риска злокачественных новообразований должны быть определены результатами будущих исследований. Заместительная терапия эстрогенами имеет большое значение для предупреждения остеопороза. Плотность костной ткани у пациентов с СТ снижается, что отчасти связано с гипогонадизмом в пубертатном периоде, и эта тенденция характеризуется повышением тяжести с возрастом у пациентов, которые не получают терапию эстрогенами или прекращают ее. Трансдермальная терапия эстрогенами может повышать плотность костной ткани у пациентов с СТ, у которых завершился рост [553]. Пока проведено недостаточно контролируемых исследований по применению заместительных половых стероидных гормонов у девочек в начале подросткового периода.

Терапия биосинтетическим ГР у пациенток с СТ вызывает увеличение скорости роста, при этом быстрее достигаются взрослый рост или нижний предел нормальной кривой роста в соответствии с указанным ранее.

У пациенток с гипопитуитаризмом возможны жалобы на недостаточное лобковое оволосение или (у девочек) полное отсутствие лобкового оволосения. Дополнительное утолщение лобковых волос возможно у мужчин, получающих лечение ХГЧ, при котором синтез тестостерона яичками дополняет экзогенную терапию тестостероном. Терапия ГР у мужчин с дефицитом ГР и гонадотропинов усиливает стероидогенный ответ яичек на введение ХГЧ. Молодые женщины и девочки-подростки получали длительно действующий тестостерон внутримышечно в малой дозе (25 мг) каждые 4 нед, что способствует лобковому оволосению без вирилизации. Предполагают, что пероральная терапия ДГЭАС улучшает лобковое оволосение у девочек с гипопитуитаризмом [654]. Вместе с тем эти андрогены в настоящее время не входят в стандарт лечения.

Преждевременное половое созревание

ППС (табл. 3.25) — проявление любых признаков вторичного полового созревания до достижения нижнего предела нормального возраста пубертата (9 лет для мальчиков, 7 лет для европеоидных девочек и 6 лет для девочек афроамериканского

https://t.me/medicina_free

происхождения). Указанные возрастные ограничения позволяют предполагать, что не было проявлений заболевания ЦНС или других серьезных заболеваний, которые могут вызывать ППС. Однако если такие подозрения есть, показано обследование независимо от возраста. Тщательное изучение играет очень важную роль у девочек в младшем возрасте, у которых отмечают только минимальные признаки ППС без его прогрессирования. Данные новые предельные показатели неоднозначны, но при аккуратном подходе их можно использовать.

Таблица 3.25. Классификация преждевременного полового созревания

Истинное ППС или полное изосексуальное ППС (ГнРГ-зависимое ППС или преждевременная активация гипоталамического генератора пульса ГнРГ)
• Идиопатическое истинное ППС. • Опухоли ЦНС. ▪ Глиома оптических путей, ассоциированная с нейрофиброматозом 1-го типа. ▪ Астроцитома гипоталамуса. ▪ Другие поражения ЦНС. ▪ Нарушение развития, включая гипоталамическую гамартому серого бугра. ▪ Энцефалит. ▪ Статическая энцефалопатия. ▪ Абсцесс головного мозга. ▪ Саркоидная или туберкулезная гранулема. ▪ Травма головы. ▪ Гидроцефалия. ▪ Киста арахноидальной оболочки. ▪ Миеломенингоцеле. ▪ Поражение сосудов. ▪ Облучение головного мозга. • Истинное ППС после позднего лечения врожденной вирилизирующей гиперплазии надпочечников или иной формы длительного контакта с половыми стероидными гормонами. • Истинное ППС в связи с функциональными мутациями генов *KISS1R/GRP54* и *KISS1*
Неполное изосексуальное ППС (независимое от ГнРГ гипоталамуса)
Мужчины
• Гонадотропин-секретирующие опухоли ▪ ХГЧ-секретирующие опухоли ЦНС (например, хориоэпителиомы, герминомы, тератомы). ▪ ХГЧ-секретирующие опухоли, расположенные вне ЦНС (гепатома, тератома, хориокарцинома). • Нарастание секреции андрогенов надпочечниками или яичками ▪ ВГН (дефицит CYP21 и CYP11B1). ▪ Вирилизирующие опухоли надпочечников. ▪ Аденома из клеток Лейдига. ▪ Семейный тестотоксикоз (ограниченное по полу аутосомно-доминантное, независимое от гонадотропинов гипофиза преждевременное созревание клеток Лейдига и герминативных клеток). ▪ Синдром устойчивости к кортизолу
Женщины
• Кисты яичников. • Эстроген-секретирующие опухоли яичников и надпочечников. • Синдром Пейтца–Егерса.
Мужчины и женщины
• Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта. • Гипотиреоз. • Ятрогенное или экзогенное ППС (включая случайный контакт с эстрогенами, содержащимися в пище, лекарственных препаратах или косметических средствах).
Вариации полового созревания
• Преждевременное телархе. • Преждевременное изолированное менархе. • Преждевременное адренархе. • Гинекомастия у мальчиков в подростковом возрасте. • Макроорхидизм.

https://t.me/medicina_free

Контрасексуальное ППС
Феминизация у мужчин
• Опухоль надпочечников. • Хориоэпителиома. • Дефицит CYP11B1. • Позднее развитие гиперплазии надпочечников. • Опухоль яичек (синдром Пейтца–Егерса). • Повышение экстрагландулярной конверсии циркулирующих андрогенов надпочечников в эстрогены. • Ятрогенная (воздействие эстрогенов)
Вирилизация у женщин
• ВГН. • Дефицит CYP21. • Дефицит CYP11B1. • Дефицит 3β-HSD. • Вирилизирующая опухоль надпочечников (синдром Кушинга). • Вирилизирующая опухоль яичников (аренобластома). • Ятрогенная (воздействие андрогенов). • Синдром резистентности к кортизолу. • Дефицит ароматаз

Примечания. CYP11B1 — 11-гидроксилаза; CYP21 — 21-гидроксилаза; 3β-HSD (от англ. *hydroxysteroid dehydrogenase*) — 3β-гидроксистероидная дегидрогеназа 4,5-изомераза; KISS1R/GRP54 — кисспептин/G-белок-связанный рецептор 54.

Приведено с изменениями из Grumbach M.M. True or central precocious puberty // Kreiger D.T., Bardin C.W. (eds). Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1985–1986. Toronto, Canada: BC Decker, 1985. P. 4–8.

Если ППС связано с преждевременной реактивацией генератора пульса ГнРГ в гипоталамусе/гипофизарной гонадотропин-гонадной оси, это состояние зависит от секреции ГнРГ и получило название *полное* (или *истинное*) *ППС по изосексуальному типу*. Пульсовая секреция ЛГ соответствует подростковому возрасту, и повышение концентрации ЛГ после введения ГнРГ или агонистов ГнРГ неотличимо от нормального уровня ЛГ в сыворотке крови в пубертатном периоде. Внегипофизарная секреция гонадотропинов или секреция половых стероидных гормонов, независимо от пульсовой стимуляции ГнРГ, приводящая к вирилизации у мальчиков или феминизации у девочек, носит название *неполного* (*псевдопреждевременного*) *изосексуального полового созревания*, или *периферического полового созревания*. Образование избытка эстрогенов у мужчин приводит к неадекватной феминизации, а синтез повышенного уровня андрогенов у женщин ведет к неадекватной вирилизации. Эти состояния получили названия *контрасексуальное* или *гетеросексуальное ППС*. Таким образом, расстройства, вызывающие ППС, можно разделить на те, при которых повышенная секреция половых стероидных гормонов зависит от стимулирующего действия ГнРГ на гонадотропины гипофиза, и те, при которых она связана с активацией гипоталамического генератора пульса ГнРГ.

При всех формах ППС повышение секреции половых стероидных гормонов приводит к увеличению скорости роста, развития внутренних органов и созревания скелета. В связи с ускоренным закрытием эпифизарных зон роста ППС может привести к парадоксу: у ребенка высокий рост относительно сверстников, но окончательный рост взрослого низкий (табл. 3.26). У не получавших лечения женщин с ППС идиопатической природы во взрослом возрасте средний рост составляет от 151 до 155 см [655]. В отчетах по росту во взрослом возрасте у мальчиков с нелеченым ППС средний показатель составил 155,4 см ± 8,3 SD, при этом у всех рост был ниже среднего для родителей и намного ниже роста отца, по доступным данным [656, 657].

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.26. Исторический контроль не получавших лечения детей с истинным преждевременным половым созреванием

Исследование	Число пациентов (женщины/мужчины)	Окончательный рост, см*	
		Женщины	Мужчины
Thamdrup	26/8	151,3±8,8	155,4±8,3
Sigurjonsdottir, Hayles	40/11	152,7±8,0	156,0±7,3
Werder et al.	4/0	150,9±5,0	—
Lee	15/0	155,3±9,6	—
Университет Калифорнии, Сан-Франциско	8/4	153,8±6,8	159,6±8,7
Всего	93/23	152,7±8,6	155,6±7,7

* Средний ± 1 SD.

Примечания. Из Paul D., Conte F.A., Grumbach M.M. et al. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 546–551.

Данные из Lee P.A. Medroxyprogesterone therapy for sexual precocity in girls // Am. J. Dis. Child. 1981. Vol. 135. P. 443–445; Sigurjonsdottir T.J., Hayles A.B. Precocious puberty: a report of 96 cases // Am. J. Dis. Child. 1968. Vol. 115. P. 309–321; Thamdrup E. Precocious Sexual Development: A Clinical Study of 100 Patients. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1961; Werder E.A., Murset G., Zachmann M. et al. Treatment of precocious puberty with cyproterone acetate // Pediatr. Res. 1974. Vol. 8. P. 248–256.

Сывороточная щелочная фосфатаза отражает рост пациента, а концентрация ИФР-1 — скорее степень полового развития, а не хронологический возраст, которому соответствуют данные биохимических и гематологических анализов. Сывороточная концентрация пропептида 3-го типа проколлагена в случае нормального подросткового развития и конституциональной задержки развития соответствует нормальной кривой роста для подростка, а также соответствует изменению скорости роста у детей, получавших агонисты ГнРГ. Артериальное давление соответствует таковому у людей того же роста и пола после поправки именно на костный, а не хронологический возраст в соответствии с последними стандартами измерения артериального давления [658].

ИСТИННОЕ, ИЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЕ, ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ: ПОЛНОЕ ИЗОСЕКСУАЛЬНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

По данным исследования в Калифорнийском университете в Сан-Франциско с участием более 200 пациентов с ППС, у девочек отмечали истинное ППС (то есть ГнРГ-зависимое ППС) в 5 раз чаще, чем у мальчиков, и идиопатическая форма встречалась в 8 раз чаще у девочек, чем у мальчиков (табл. 3.27). По другим данным, у девочек зарегистрировано 10-кратное различие по частоте ППС с мальчиками. У мальчиков патологические изменения ЦНС отмечали почти так же часто, как идиопатическое ППС, в то время как у девочек частота неврологических повреждений составила 1/5 часть идиопатических случаев. Таким образом, важно выявлять причины ППС со стороны ЦНС, особенно у мальчиков, потому что ППС может быть единственным проявлением опухоли ЦНС (табл. 3.28 и 3.29). Вместе с тем у большинства детей, направленных на обследование, выявляют доброкачественные варианты: преждевременное телархе или преждевременное адренархе.

Идиопатическое истинное, или центральное, ППС. Девочки с наступлением пубертата в возрасте от 6 до 8 лет без сопутствующей патологии находятся на одном конце нормального диапазона возраста наступления пубертата, на другом — пациенты с конституциональной задержкой роста и КЗПС. Причина столь выраженных половых различий по частоте идиопатического ППС (у женщин чаще, чем у мужчин) по сравнению с конституциональной задержкой роста и КЗПС (у мужчин чаще, чем у женщин) малопонятна. Возможно, это связано с более ранним половым созреванием в семьях пациентов. ППС может носить характер аутосомно-доминантного пораже-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.27. Распределение по полу детей с идиопатическим и нейрогенным преждевременным половым созреванием

Серии наблюдений	Идиопатическое		Нейрогенное	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
Thamdrup (1961)	4	34	7	11
Wilkins (1965)	13	67	10	5
Sigurjonsdottir, Hayles (1968)	8	54	16	16
Университет Калифорнии, Сан-Франциско (1981)*	13	121	26	45

* Неопубликованные данные.

Примечание. Данные из Sigurjonsdottir T.J., Hayles A.B. Precocious puberty: a report of 96 cases // Am. J. Dis. Child. 1968. Vol. 115. P. 309–321; Thamdrup E. Precocious Sexual Development: A Clinical Study of 100 Patients. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1961; Wilkins L. The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1965.

Таблица 3.28. Этиология истинного преждевременного полового созревания*

Этиология	Количество женщин	Количество мужчин
Идиопатическое	121	13
ЦНС: опухоли гипоталамуса, включая гамартомы	11	15
Киста арахноидальной оболочки	2	1
Гидроцефалия	6	1
Травма головы (насилие над детьми)	1	
Перинатальная асфиксия, центральный паралич	3	1
Энцефалит или менингит	3	1
Патология половых хромосом (47,XXY; 48,XXXY)		2
Неспецифические судорожные расстройства или задержка умственного развития	26	16
Дегенеративное заболевание ЦНС		3
Врожденная вирилизирующая гиперплазия надпочечников с вторичным истинным ППС		3

* Данные Университета Калифорнии, Сан-Франциско, детской эндокринологической клиники.

Примечание. Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pathogenesis of sexual precocity // Grumbach M.M., Sizonenko P.C. et al. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 620–660. © 1990, The Williams & Wilkins Co., Baltimore.

Таблица 3.29. Классификация опухолей центральной нервной системы, ассоциированных с изосексуальным преждевременным половым созреванием, по данным Университета Калифорнии, Сан-Франциско

- 10% всех пациентов с истинным ППС: опухоли ЦНС, гипоталамуса (n=26).
- Мужчины — ИПП/органическое ППС = 13/15 (0,9:1).
- Женщины — ИПП/органическое ППС = 121/11 (12:1).
- ГнРГ-зависимое истинное ППС.
 - Астроцитома: 3 М, 5 Ж.
 - Гамартомы: 3 М, 3 Ж.
 - Нейрофиброматоз: 5 М, 1 Ж.
 - Краниофарингиома: 2 Ж.
- ГнРГ-независимое неполное ППС.
 - ХГЧ-секретирующая опухоль*, 4 М.

* Опухоли ЦНС и опухоли за пределами ЦНС.

Примечание. Ж — женщины; ИПП — идиопатическое истинное, или центральное, ППС; М — мужчины.

https://t.me/medicina_free

ния с неполной доминантностью у мальчиков и девочек [659]. Вместе с тем у большинства детей развивается ППС без какой-либо тенденции к семейному характеру заболевания и без признаков ограниченного органического поражения. У этих детей развивается идиопатическая форма ППС. Это состояние, которое может проявляться в грудном возрасте (см. табл. 3.27), часто ассоциируется с появлением аномалий по данным электроэнцефалографии. Возраст начала заболевания составляет 6–7 лет (согласно новым данным о возрастном диапазоне, у некоторых детей в возрасте 7 лет половое созревание может соответствовать норме) приблизительно в 50% случаев у девочек, 2–6 лет — приблизительно в 25% случаев, в грудном возрасте — приблизительно в 18% случаев (рис. 3.50). У пациентов с органическими формами ППС, особенно ассоциированными с гамартомой гипоталамуса, средний возраст начала полового созревания меньше, чем при идиопатической форме.

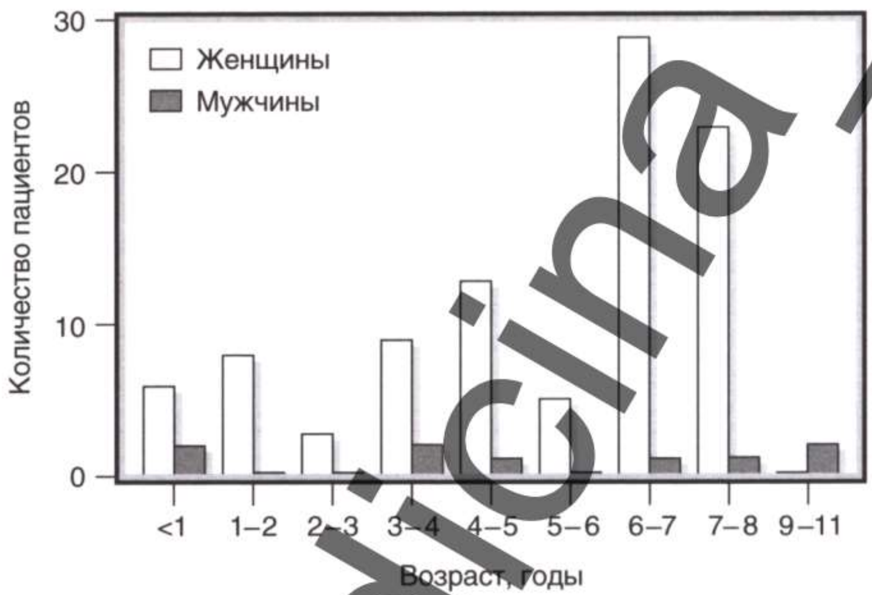


Рис. 3.50. Возраст начала идиопатического преждевременного полового созревания у 106 детей. В любом возрасте частота выше у девочек, чем у мальчиков. Пиковая частота у девочек зарегистрирована к 6–8 годам. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990. P. 1–68]

У мальчиков (рис. 3.51) после стимуляции гонадотропином происходит увеличение размеров яичек до появления любых других признаков полового созревания. У девочек обычно заболевание проявляется увеличением скорости роста, формированием молочных желез, увеличением малых половых губ и соответствующими возрастными изменениями слизистой оболочки влагалища, при этом отмечают выраженность лобкового оволосения в зависимости от возраста начала заболевания. Формирование вторичных половых признаков может происходить быстрее, чем в норме, однако в некоторых случаях заболевание течет с ускорением и замедлением процессов. Часто у мальчиков отмечают сперматогенез, а у девочек — овуляцию и возможное появление способности к оплодотворению. Быстрый рост ассоциируется с повышением секреции ГР и сывороточного содержания ИФР-1, связанным со стимуляцией эстрадиолом. Соотношение костного и хронологического возраста, а также повышение концентрации ИФР-1 выше нормальных значений для данного хронологического возраста представляют собой прогностические факторы: у пациентов с менее тяжелым поражением заболевание прогрессирует медленнее, есть тенденция к сохранению целевого роста, что может быть проявлением доброкачественного течения заболевания.

До начала лечения необходимо выявить быстро прогрессирующий характер ППС. У ряда девочек его скорость относительно медленная, и полное ППС может не насту-

https://t.me/medicina_free

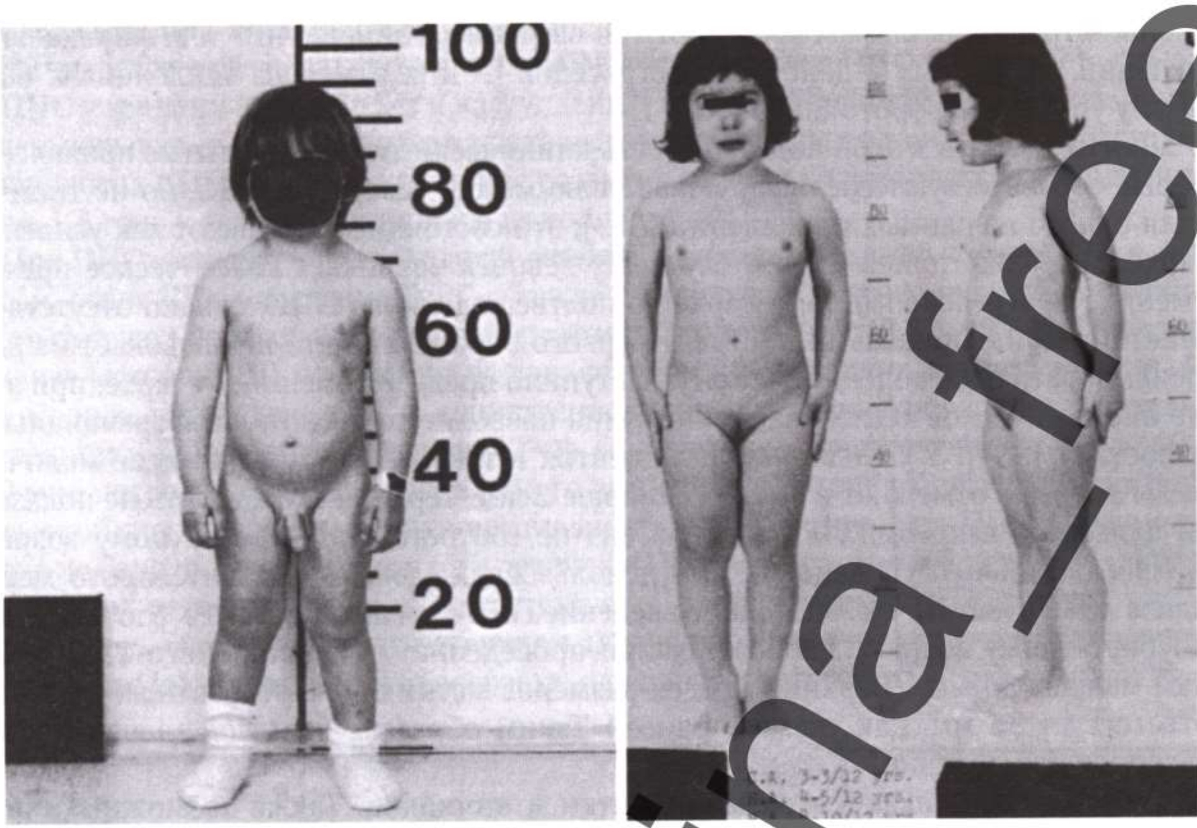


Рис. 3.51. *Слева*. Мальчик в возрасте 2 лет и 5 мес с преждевременным половым созреванием. У него отмечено лобковое оволосение, а также увеличение размеров полового члена и яичек к 10 мес. В возрасте 1 год его рост составил 86 см (+4 стандартных отклонения), длина полового члена — 10×3,5 см, размер яичек — 2,5×1,5 см. Уровень лютеинизирующего гормона в плазме крови был 1,9 нг/мл (LER-960), фолликулостимулирующего гормона — 1,2 нг/мл, тестостерона — 416 нг/дл. После введения 100 мкг гонадотропин-рилизинг-гормона уровень лютеинизирующего гормона в плазме крови повысился до 8,4 нг/мл, фолликулостимулирующего гормона — до 1,8 нг/мл, ответ соответствует подростковому возрасту. При фотографировании пациент получал лечение медроксипрогестероном (Медроксипрогестерона ацетатом♠) в течение 1,5 года. Его рост составил 95,2 см (+1 стандартное отклонение), размер полового члена — 6×3 см, размер яичек — 2,4×1,3 см. Базальная концентрация лютеинизирующего гормона (LER-960) стала 0,9 нг/мл, фолликулостимулирующего гормона (LER-869) — 0,8 нг/мл, тестостерона — 7 нг/дл. После введения 10 мкг гонадотропин-рилизинг гормона концентрация лютеинизирующего гормона повысилась до 2,3 нг/мл, в то время как содержание фолликулостимулирующего гормона не изменилось, когда пациент получал лечение медроксипрогестероном (Медроксипрогестерона ацетатом♠). Для конверсии в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. *Справа*. У девочки в возрасте 3 лет и 3 мес с идиопатическим истинным преждевременным половым созреванием вагинальные кровотечения начались в 9 мес жизни. Ее рост соответствовал возрасту 4 года и 5 мес, костный возраст составил 8 лет и 10 мес. [*Слева* из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

пить. Скорость роста снижается до нормы с течением времени, созревание скелета прогрессирует в соответствии с хронологическим возрастом, риск нарушения роста во взрослом возрасте невелик или отсутствует [662]. Концентрации эстрогенов и ИФР-1 соответствуют норме или слегка повышены. Если прогнозируемый рост на момент установления диагноза соответствует норме, а не снижен, пациенту не нужна терапия. В возрасте старше 6 лет характерна неполная эффективность лечения ГнРГ у пациентов с наступлением полового созревания, которая редко ведет к увеличению роста во взрослом возрасте [423]. У некоторых девочек мы наблюдали восстановление характера секреции ЛГ, соответствующее препубертатному уровню в период сна в течение 1–2 мес, возвращение препубертатного ответа ЛГ на введение ГнРГ и нормализацию концентрации эстрадиола в плазме крови в соответствии с препубертатным уровнем. В отличие от типичных пациенток, у таких девочек нет изначального гиперответа со

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

стороны эстрадиола плазмы крови и ЛГ на введение агониста ГнРГ или физикальных изменений, связанных с действием эстрогенов. У них отмечена тенденция к более низкому уровню сывороточного ИФР-1.

У многих девочек в этой подгруппе есть клинические и гормональные проявления, которые соответствуют среднему показателю между телархе и ППС, но не типичны ни для одного из данных проявлений [663]; это состояние описывают как усиленное телархе. Приблизительно в 10% случаев у девочек возникает классическое преждевременное прогрессирование телархе до подтвержденного ППС, однако отсутствуют соответствующие признаки на момент первого обращения, что не позволяет их дифференцировать от девочек, у которых наступило преждевременное телархе, при этом даже биохимическое исследование не всегда позволяет провести дифференциальную диагностику [664]. У большинства пациенток в такой ситуации развитие молочной железы впервые отмечают в возрасте старше 2 лет. Терапия может быть не показана, если пульсовая секреция ЛГ во время сна не соответствует пубертатному возрасту или если базальный уровень ЛГ при использовании ультрачувствительного метода анализа либо ответ ЛГ на экзогенное введение ГнРГ или агониста ГнРГ соответствуют препубертатному возрасту, либо если при проведении чувствительного УЗИ размер матки меньше 34 мм. (Верхний предел размеров матки в препубертатном состоянии соответствует 35 мм, как указано ранее.) Таким образом, большое значение имеет регулярное наблюдение.

При ППС увеличиваются размеры матки и яичников. Также возможны множественные кисты яичников (но не СПКЯ), которые могут сохраняться даже после успешного лечения агонистом ГнРГ. В раннем грудном возрасте, в пубертатном пери-

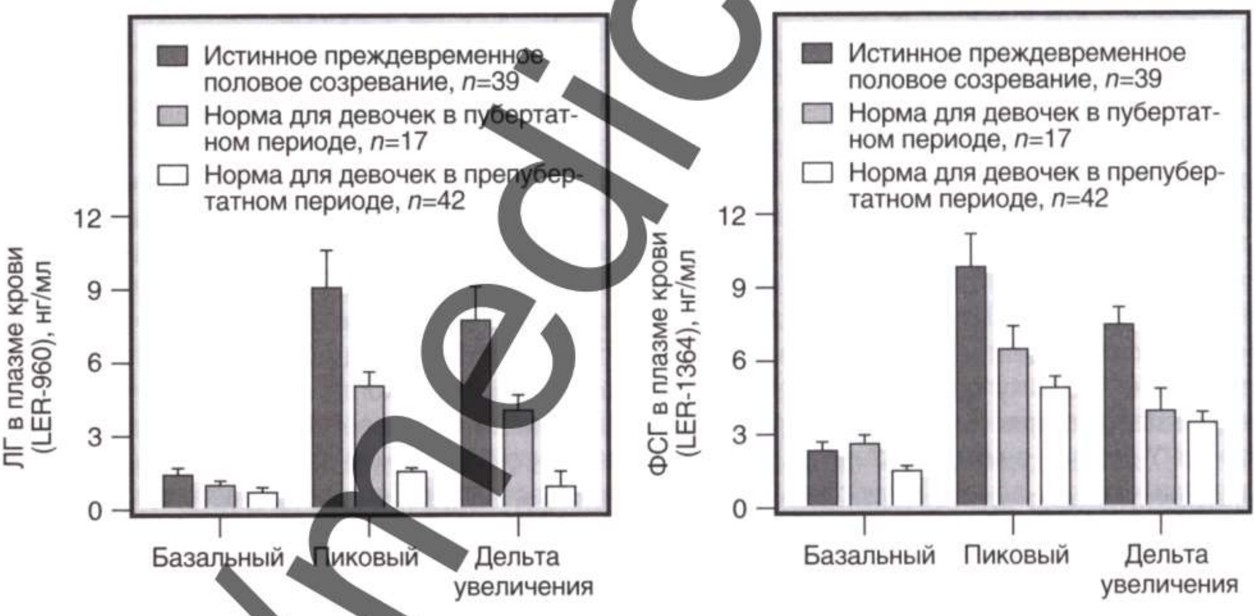


Рис. 3.52. *Слева.* Средний базальный уровень лютеинизирующего гормона (ЛГ) в плазме крови (LER-960) и средний пиковый уровень и возрастание после внутривенного введения гонадотропин-рилизинг-гормона (100 мкг) у женщин в норме в препубертатном и пубертатном периодах, а также у женщин с идиопатическим истинным преждевременным половым созреванием. Среднее пиковое значение и повышение содержания ЛГ в плазме крови выше при истинном преждевременном половом созревании по сравнению с нормальным половым созреванием. *Справа.* Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ; LER-1364) и средний пиковый уровень ФСГ, а также его повышение после внутривенного введения гонадотропин-рилизинг-гормона (100 мкг) у пациенток в препубертатном и пубертатном периодах в норме и у пациенток в пубертатном периоде с истинным преждевременным половым созреванием. Концентрация ФСГ и ответ ФСГ на введение гонадотропин-рилизинг-гормона были выше при истинном преждевременном половом созревании и при нормальном половом созревании — по сравнению с пациентками в препубертатном периоде. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pathogenesis of sexual precocity // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990. P. 620–660]

https://t.me/medicina_free

оде, а также при беременности происходит гипертрофия гипофиза, который также увеличивается в размерах, по данным МРТ, у пациенток с ППС (см. далее).

ППС у женщин не приводит к наступлению преждевременной менопаузы, но существует повышенный риск развития рака молочной железы во взрослом возрасте [665]. У пациенток с ППС психосексуальное развитие несколько ускоряется (приблизительно на 1,5 года у девочек с идиопатической формой).

При ППС концентрации гонадотропинов и половых стероидных гормонов в плазме крови, ответ ЛГ на введение ГнРГ, а также амплитуда и частота пульсов секреции ЛГ соответствуют нормальным для пубертатного периода (рис. 3.52 и 3.53). Проведение анализа методами III поколения на гонадотропины позволяет диагностировать ППС с помощью определения ЛГ в единственном образце сыворотки крови в базальном состоянии у большинства девочек [230]. Определение гонадотропинов через 60 или 240 мин после однократного подкожного введения ГнРГ или агониста ГнРГ позволяет с высокой специфичностью и чувствительностью диагностировать ППС. Обычно адренархе не сопровождает гонадархе у девочек с ППС младше 5 или 6 лет [402]: лобковое оволосение мало выражено или отсутствует. При наступлении ППС после 6 лет оно, как правило, ассоциируется с развитием адренархе, которое наступает раньше нормы для данного хронологического возраста, однако соответствует костному возрасту.

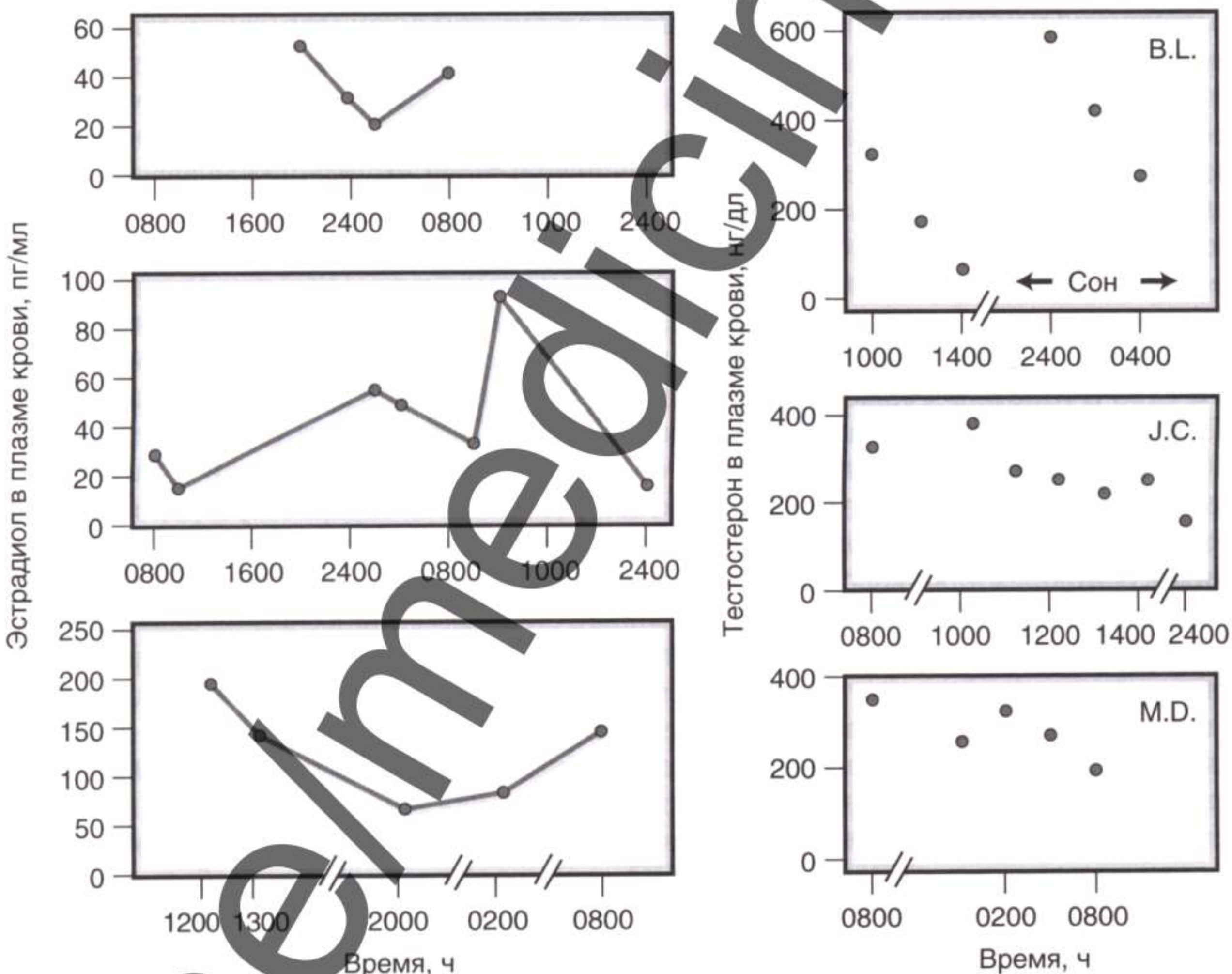


Рис. 3.53. *Слева.* Серия определений эстрадиола в плазме крови у 3 девочек с идиопатическим истинным преждевременным половым созреванием. Обратите внимание на выраженное колебание значений. *Справа.* Серия определений уровня тестостерона в плазме крови у 3 мальчиков с истинным преждевременным половым созреванием (у B.L. и J.C. — гипоталамическая гамартома; у M.D. — идиопатическая форма). Для перевода в единицы МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pathogenesis of sexual precocity // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990. P. 620–660]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

У небольшой доли пациентов с ППС, у которых заболевание подтверждено показателями ЛГ в ответ на введение ГнРГ и увеличением пульсовой секреции ЛГ в ночное время на уровне пубертатного периода, возможны спонтанная регрессия с формированием пубертатного периода с меньшей степенью зрелости либо сохранение данных показателей без дальнейшего прогрессирования или колебания между прогрессированием и регрессом. У девочек с ППС бывают колебания состояния от преждевременного телархе, неустойчивого или медленно прогрессирующего ППС до быстрого прогрессирования полового созревания с момента начала [666].

По опыту Университета Калифорнии в Сан-Франциско и ряда других учреждений, у женщин с идиопатическим ППС или ППС, вызванным патологией ЦНС [667] или преждевременным менархе, описаны случаи нормальной беременности. Известен случай беременности у девочки с ППС в возрасте 5 лет — вследствие насилия в отношении ребенка с ППС.

МУТАЦИИ С ПРИОБРЕТЕНИЕМ ФУНКЦИИ КАК ПРИЧИНА ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

KISS1R/GRP54. В тех случаях, когда инактивирующие мутации в рецепторе KISS1R вызывают гипогонадотропный гипогонадизм, аутосомно-доминантная мутация *KISS1R,* вызывающая замену Arg386Pro, по некоторым сообщениям, ассоциировалась с развитием ППС. Эта мутация приводит к удлиненной активации внутриклеточного сигнального пути в ответ на кисспептин и способствует снижению чувствительности рецептора к его лиганду. У 8-летней пациентки отмечали медленное прогрессирование телархе с момента рождения, однако ускорение роста, увеличение костного возраста и появление вторичных половых признаков были выявлены в возрасте 7 лет и подверглись обратному развитию при использовании агониста ГнРГ. В связи с тем что девочка была приемной, исследование семейного анамнеза было невозможным [661]. Неясно, у какого количества детей с явным идиопатическим ППС присутствует такая мутация.

Мутации KISS. Недавно сообщили о первом выявлении мутаций в гене, кодирующем KISS и KISSR, которые ассоциируются с ППС [661]. У 3 детей с идиопатическим ППС были выявлены две новых миссенс-мутации *KISS1.* Эти мутации отсутствовали в 400 контрольных аллелях. Первый случай — приемная девочка из Бразилии, у которой было выявлено телархе с момента рождения и которое прогрессировало в возрасте 7 лет, а также происходило увеличение скорости роста и костного возраста при пограничных для пубертатного возраста значениях пиковой секреции ЛГ на фоне стимуляции ГнРГ [660]. У девочки отмечена гетерозиготная активирующая мутация гена *KISS1R* (p.Arg386Pro), которая привела к длительной активации внутриклеточного сигнального пути в ответ на кисспептин. У мальчика в возрасте 1 года с ППС обнаружена гетерозиготная миссенс-мутация в гене *KISS1,* а также c.C369T-переход в экзоне 3 гена *KISS1,* что привело к замене пролина на серин в положении 74 кисспептина-1 (1-145) (p.Pro74Ser).

Считают, что у этого больного продукт действия гена *KISS1* более устойчив к деградации, что приводит к более высокой биодоступности кисспептина и более высокой способности стимулировать трансдукцию сигнала по сравнению с кисспептином дикого типа; не отмечено признаков изменения аффинности данного рецептора. Поскольку предположительно половое созревание матери и бабушки проходило в соответствии с нормой, хотя у них также выявлена мутация Pro74Ser в гетерозиготном состоянии, полагаем, что данная мутация обладает неполной, сцепленной с полом пенетрантностью [661]. У двух девочек с ППС, не являющихся родственниками, отмечена гомозиготная мутация с c.417 C3G в экзоне 3, что привело к замене гистидина на аспарагиновую кислоту в положении 90 кисспептина-1 (p.H90D). Неясно, какие биологические изменения, связанные с данной мутацией, вызывают ППС,

https://t.me/medicina_free

однако гетерозиготные мутации H90D ранее выявляли у отдельных пациентов с ИГГ. Распространенность *KISS*-мутаций, вызывающих ППС у детей, которые, как ранее считали, страдают идиопатической формой этого заболевания, пока не определена, однако представляется низкой. Новых мутаций *KISS1*, вызывающих ППС, до настоящего времени выявлено не было [389].

МУТАЦИИ С УТРАТОЙ ФУНКЦИИ КАК ПРИЧИНА ЦЕНТРАЛЬНОГО ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

MKRN3. У 22 пациентов, в основном девочек, с ППС было выявлено 10 различных мутаций *MKRN3* — импринтингового гена, локализованного на длинном плече хромосомы 15q11.2 в критическом для СПВ участке, который кодирует пальцевой белок макоринового кольца 3. Все эти девочки унаследовали мутации от своих отцов, поскольку материнский аллель данного гена был отключен путем метилирования, случай моноаллельной экспрессии [389]. Ни у одной из девочек не было признаков СПВ. В большинстве случаев не сообщали о наличии осложнений в семейном анамнезе, несмотря на генетический характер наследования для данного признака. Предполагают, что это пример неполного отчета о семейном характере течения ППС, как и во многих случаях. Данная мутация отображает наиболее частую причину семейного ППС. Возрастной диапазон появления вторичных половых признаков у девочек с этим состоянием составляет от 3,0 до 6,5 года, при этом средний показатель — 5,9 года, медианный — 6,0 года, а у мальчиков — 5,9–9,7 года со средним показателем 8,5 года и медианой 8,8 года. Такой генетический диморфизм соответствует более раннему возрасту нормального полового созревания у девочек по сравнению с мальчиками и указывает на то обстоятельство, что у девочек выше частота этих мутаций. Перечисленные возрастные диапазоны могут пересекаться с новыми рекомендациями относительно ППС у девочек, в соответствии с которыми половое созревание может начинаться с 7 лет у европеоидных девочек и с 6 лет у девочек афроамериканского происхождения. Эти данные указывают на то, что эти девочки, у которых половое созревание начинается в соответствии с данными более низкими порогами, вполне могут страдать семейными формами ППС. Поскольку возраст начала полового созревания у пациенток с этим синдромом составляет несколько лет от момента рождения, предполагают, что ген *MKRN3* не играет роли в подавлении полового созревания после мини-пубертата грудного возраста, но играет роль в реактивации генератора пульса ГнРГ в возрасте, близком к нормальному возрасту полового созревания. У пораженных пациентов часто, но не всегда, оказывается успешным лечение агонистами ГнРГ. Считают, что нормально функционирующий ген *MKRN3* препятствует наступлению полового созревания, и отсутствие этого препятствия ведет к ППС [388].

Опухоли ЦНС, вызывающие истинное ППС. ППС может быть первым проявлением опухоли гипоталамуса любого клеточного типа в случае ее развития в задней части гипоталамуса или воздействия на данный участок. Возможны такие неврологические проявления, как головная боль и нарушение зрения, у детей могут развиваться несахарный диабет, гидроцефалия или атрофия зрительного нерва, вызванные увеличением опухоли, а также ППС. Частота ППС в результате опухоли ЦНС (см. табл. 3.29) сходна у мальчиков и девочек в популяции, однако у мальчиков в целом меньшая распространенность ППС, и неврологические нарушения определяют развитие этого состояния в 2/3 случаев. По данным Университета Калифорнии Сан-Франциско, опухоль ЦНС была выявлена по меньшей мере у половины пациентов из этой группы.

Необходимо проводить дифференциальную диагностику с опухолью ЦНС у любого пациента с ППС. Локализация опухолей ЦНС, вызывающих развитие ППС, затрудняет проведение хирургического вмешательства. Консервативный подход требует биопсии опухолей, а также лучевой или химиотерапии либо их сочетания — в зависи-

https://t.me/medicina_free

мости от гистологической картины. ППС может быть вызвано глиомой зрительного нерва или гипоталамуса (часто ассоциированной с нейрофиброматозом), астроцитомой, эпендимомой и иногда краниофарингиомой за счет их воздействия на нервные пути, ингибирующие генератор пульса ГнРГ в детском возрасте, либо как последствие облучения полости черепа с целью лечения опухоли головного мозга. Опухоли эпифиза могут ассоциироваться с утратой возможности взгляда вверх (синдром Парино) в связи с давлением ствола головного мозга.

Частота ППС возрастает после облучения области черепа по поводу локализованной опухоли или лейкоза, даже в том случае, если лучевая терапия направлена на гипофиз [269]. Сочетание дефицита ГР и ППС возможно у детей, которым ранее проводили терапевтическое облучение ЦНС в связи с опухолью, а также у детей с различными другими вариантами патологии ЦНС, в том числе с нарушениями развития и травмами головы [269]. Отсутствие ГР не всегда бывает очевидным в связи с увеличением роста, связанным с повышением уровня половых стероидных гормонов. Дети с дефицитом ГР с ППС растут медленнее, чем дети с нормальным уровнем ГР с ППС, однако быстрее, чем дети с дефицитом ГР без ППС. У детей с дефицитом ГР в сочетании с ППС уровень ИФР-1 занимает промежуточное положение между повышенным, характерным для детей с нормальным уровнем ГР с ППС, и пониженным, характерным для детей с дефицитом ГР в препубертате.

Дефицит ГР и ППС могут развиваться при облучении ЦНС в дозах 18–47 Гр, в то время как дефицит гонадотропинов, ТТГ, АКТГ и гипопролактинемия обычно развиваются при использовании доз выше 40 Гр [668]. Показано, что увеличение возраста полового созревания коррелирует с возрастом установления диагноза, по поводу которого проводили лучевую терапию (то есть более ранний возраст наступления полового созревания соответствует более раннему возрасту установления диагноза), и также показана положительная корреляция с ИМТ на момент установления диагноза. Возможно, новые методики лучевой терапии с использованием меньших доз облучения по поводу различных опухолей будут оказывать менее выраженное влияние на ускорение возраста наступления менархе и помогут снизить количество осложнений в долгосрочной перспективе. Лечение комбинацией ГР и агониста ГнРГ показано этим пациентам и приводит к улучшению роста и прогноза в отношении роста по сравнению с монотерапией агонистами ГнРГ. Поскольку секреция ГР связана с ИМТ, важно исключить снижение секреции ГР, вызванное повышением ИМТ при ППС, до того как это снижение можно интерпретировать как проявление дефицита ГР.

Гамартомы серого бугра. Гамартомы — врожденные мальформации, состоящие из гетеротопической массы нервной ткани, которая содержит нейроны, секретирующие ГнРГ, пучки волокон и глиальные клетки. Это состояние часто ассоциируется с ППС (рис. 3.54), которое обычно проявляется до достижения пациентом возраста 3 лет (табл. 3.30) [386, 653, 669]. Гипоталамические гамартомы могут иметь ножку либо располагаться на широком основании и обычно прикрепляются к задней доле гипоталамуса, между серым бугром и сосцевидными телами. Эти массы проникают в супраселлярную цистерну, и в случае гамартомы на ножке можно четко выделить последнюю. Они характеризуются типичным внешним видом, который не изменяется с течением времени. Гамартомы серого бугра не считают истинными опухолями [358, 359, 669], поскольку длительное наблюдение показало отсутствие их роста, по данным мониторинга с проведением периодической КТ или МРТ [359, 670, 671]. По данным МРТ или КТ, гамартомы выглядят как патологическое заполнение межножковой, предмостовой и задней супраселлярной цистерн, иногда с вовлечением передней части III желудочка. Их внешний вид и расположение связаны с клиническими проявлениями, при этом деформация III желудочка в большей степени связана с появлением судорог. При введении контрастного материала усиления не отмечают. Наилучшей визуализации очага можно добиться с использованием T2-взвешенного

https://t.me/medicina_free

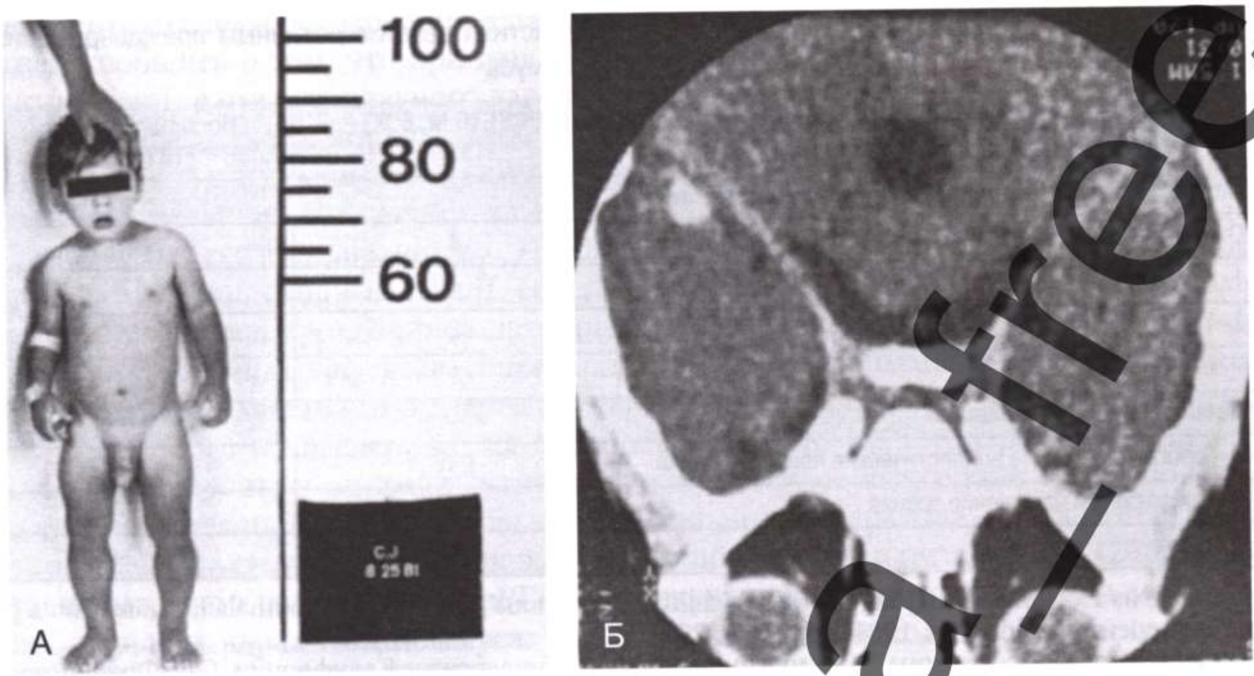




Рис. 3.54. А — мальчик в возрасте 17 мес с гамартомой серого бугра и истинным преждевременным половым созреванием. В возрасте 8 мес у мальчика появились вторичные половые признаки, был ошибочно установлен диагноз врожденной вирилизирующей гиперплазии надпочечников. Ему проводили лечение глюкокортикоидами, которое привело к замедлению роста, но не повлияло на половое развитие и увеличение костного возраста. При первом наблюдении в возрасте 17 мес его рост составлял 84,2 см, масса тела — 14,8 кг, лобковое оволосение соответствовало 2-й стадии, размеры полового члена составляли 10,4×2,2 см, размеры яичек — 1,5×2,8 см, отмечались истончение и складчатость кожи мошонки. Костный возраст составил 4,25 года. После введения гонадотропин-рилизинг-гормона уровень лютеинизирующего гормона повысился с 0,5 до 3,1 нг/дл (LER-960), фолликулостимулирующего гормона — с 0,5 до 1,2 нг/мл (LER-869), тестостерона — с 409 до 450 нг/дл. Уровень дегидроэпиандростерона сульфата составил 17 мг/дл (значение соответствует периоду перед наступлением адренархе). Пациенту проводили лечение мощным длительно действующим агонистом ЛГ-рилизинг-гормона деслорелином[P] (D-Trp6Pro9NEt-GnRH), что привело к прекращению полового созревания и выраженному снижению концентрации тестостерона в плазме крови, пульсовой секреции лютеинизирующего гормона и ответа на введение экзогенного гонадотропин-рилизинг-гормона. Б — по данным компьютерной томографии, было выявлено образование размером 1,5 см в задней и ростральной частях турецкого седла, которое препятствовало протоку спинномозговой жидкости в III желудочек. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. В — сагиттальная ось, T1-взвешенное магнитно-резонансное изображение демонстрируют гипоталамическую гамартому (*указано белой стрелкой*) у мальчика в возрасте 4 лет с истинным преждевременным половым созреванием. «Горячий» участок в задней части гипофиза *указан черной стрелкой*. [Б — из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.30. Клинические и лабораторные характеристики детей с истинным преждевременным половым созреванием, вызванным гамартомой гипоталамуса

Характеристика	UCSF (6 М, 6 Ж)	Hochman и соавт.* (18 М, 9 Ж)
Возраст появления признаков полового созревания		
От рождения до 1 года	4	6
1–2 года	4	17
2–4 года	3	6
7 лет	1	1
Неврологические признаки		
Судороги, в том числе эпилептические припадки смеха	3/12	11/24
Головная боль и нарушение зрения	1/12	5/24
Отсутствуют	7/12	7/24

* Данные из Hochman H.I., Judge D.M., Reichlin S. Precocious puberty and hypothalamic hamartoma [literature review] // Pediatrics. 1981. Vol. 67. P. 236–244.
Примечание. Ж — женщины, М — мужчины, UCSF — Университет Калифорнии, Сан-Франциско.

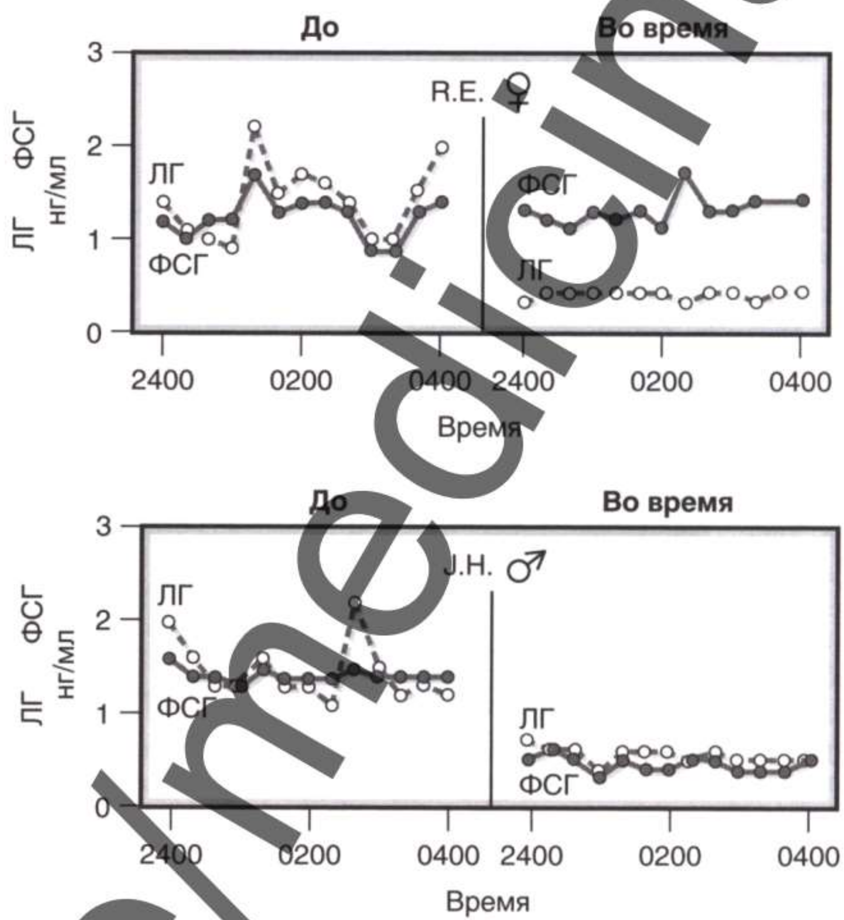


Рис. 3.55. Пульсовая секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) до проведения терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и в период такой терапии у мальчиков (*справа*) и девочек (*слева*) с истинным преждевременным половым созреванием, связанным с гипоталамической гамартомой. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон

изображения при МРТ (рис. 3.55) [359]. Вместе с тем можно пропустить солидный компонент гамартомы, если он связан с наличием субарахноидальной кисты, при проведении МРТ с меньшим разрешением [672].

Этиологически развитие гипоталамической гамартомы может быть связано с отсутствием миграции нейронов, секретирующих ГнРГ при синдроме Кальманна, в

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

связи с отсутствием образования адгезивных молекул, кодируемых геном *KAL1*. Мы можем сообщить о том, что при гипоталамической гамартоме белок KAL1 наряду с другими факторами аксонального наведения может быть причиной того, что бо́льшая часть от общего числа, порядка 1500 ГнРГ-нейронов, мигрирует в гамартому. Кроме того, возможна стимуляция клеток-предшественников, которые способны синтезировать ГнРГ с целью их стимуляции в гамартоме.

Гамартомы, ассоциированные с ППС, содержат эктопические ГнРГ-нейросекретирующие клетки, сходные с ГнРГ-содержащими нейронами в медиальных базальных ядрах гипоталамуса. Данное патологическое изменение сопряжено с возникновением эндокринных эффектов, связанных с синтезом и пульсовым высвобождением ГнРГ. Были выявлены ГнРГ-содержащие волокна, проходящие от гамартомы в сторону медианного возвышения. Мы предположили, что ГнРГ-содержащие нейросекреторные нейроны в опухоли активно функционируют вследствие существования врожденного механизма ингибирования нормального генератора пульса ГнРГ в ЦНС, который действует сам по себе как эктопический генератор пульса ГнРГ [294], либо независимо, либо синхронно с ГнРГ-нейросекретирующими нейронами в медиальных базальных ядрах гипоталамуса. Таким образом, происходят всплески секреции ГнРГ [294] (см. рис. 3.29). ГнРГ транспортируется в гипофиз через кровоток воротной вены и стимулирует пульсовую секрецию ЛГ. Если бы гамартома секретировала ГнРГ постоянно, ППС бы не было, поскольку чувствительность к рецепторам ГнРГ была бы нарушена. Приблизительно 10% гипоталамических гамартом не сопровождаются развитием ППС. Для гамартом, ассоциированных с ППС, характерны большая вероятность затрагивания воронки гипоталамуса или серого бугра и меньшая вероятность повреждения III желудочка. Такие гамартомы крупнее, чем неассоциированные, однако размер гамартомы не связан с возрастом наступления полового созревания [673].

Считают, что гипоталамические гамартомы оказывают свое действие через нейроны, которые могут синтезировать ГнРГ внутри опухоли за счет синаптического контроля нейронов, подсоединенных к нейронам ГнРГ, либо через нейрональные сети, включающие нейроны ГнРГ, в самой гипоталамической гамартоме или в астроцитарных и эпендимоглиальных клетках, способных проводить сигнал [674]. ППС можно контролировать с помощью терапии агонистами ГнРГ [675].

Все гипоталамические гамартомы, по данным недавней серии исследований, содержали ГнРГ, рецепторы ГнРГ и трансформирующего фактора роста α, а также некоторые содержали *KISS1*, *GPR54* и *GRM1A* (кодирующие изоформы метаботропного рецептора 1 глутамата, содержание которого повышается у самок обезьян при наступлении полового созревания). При этом не показана связь с развитием ППС [673]. Ранее у двух девочек с быстро прогрессирующим ППС не было выявлено иммунореактивных ГнРГ-нейронов, однако в опухоли была обнаружена сеть астроглиальных клеток, содержащих трансформирующий фактор роста α [676]. Это позволяет предполагать, что некоторые гипоталамические гамартомы путем увеличения образования трансформирующего фактора роста α и нейрегулинов, синтезируемых гипоталамусом и астроглиальными клетками путем задействования паракринных механизмов, действуют на высвобождение биоактивных факторов, включая простагландин E_2, который влияет на ГнРГ-нейроны и стимулирует секрецию ГнРГ. Однако эти гамартомы были намного крупнее, чем обычные гипоталамические гамартомы, ассоциированные с ППС; опухолевая масса проникала в III желудочек у одной девочки, а у другой отмечены гипертрофия гипофиза и его проникновение через диафрагму турецкого седла. В этих случаях в основе развития ППС может лежать не сигнальная система трансформирующего фактора роста α, а активация генератора пульса ГнРГ за счет эффекта массы и подавления ограничивающих механизмов.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

До 1980 г. в литературе было описано только 37 пациентов с гамартомами серого бугра, однако после внедрения КТ и МРТ головного мозга таких случаев стало намного больше (см. рис. 3.54, табл. 3.30). Из девочек с ППС, проходивших обследование в Национальных институтах здоровья, у 16% была выявлена гипоталамическая гамартома, у 40% — другие формы патологии ЦНС, у 60% заболевание носило идиопатический характер. Среди мальчиков с ППС у 10% заболевание носило идиопатический характер, у 50% была выявлена гипоталамическая гамартома, у остальных — другие формы патологии ЦНС, включая опухоли гипоталамуса [677].

Гипоталамические гамартомы, вызывающие ППС, могут сопровождаться появлением эпилептических припадков смеха, малых эпилептических припадков или генерализованных тонико-клонических судорог; задержкой умственного развития; нарушениями поведения и дисморфофобией, причем многие проявления появляются уже с периода новорожденности. У мальчиков с такими очагами более вероятно развитие судорог, при этом судороги могут быть вызваны гамартомой при отсутствии ППС. При диаметре гамартомы менее 10 мм судороги возникают редко, в то время как более крупные опухоли сопровождаются повышением риска.

Хотя некоторые авторы поддерживают проведение нейрохирургического удаления данных гамартом при наличии исключительно ППС, мы не рекомендуем проведение такой операции при отсутствии четкого подтверждения роста опухоли или при наличии таких осложнений, как некупируемые судороги или гидроцефалия [386, 678]. Эпилептические приступы смеха в меньшей степени отвечают на противоэпилептическую терапию по сравнению с другими судорогами при гамартомах и могут стать показанием к хирургическому вмешательству. Все чаще используют эндоскопические методики [679, 680], а также процедуры с использованием гамма-ножа, особенно при мелких размерах очагов [681]. Рефракторные судороги вытеснили ППС в качестве главной причины проведения хирургических вмешательств у пациентов с гамартомами серого бугра. Иногда сообщают о результатах таких хирургических вмешательств с точки зрения эндокринной системы, однако в одной серии из 29 наблюдений были отмечены гипернатриемия, низкий уровень T_4 и ГР, прибавка массы тела [682]. Предшествующее неэффективное хирургическое вмешательство может повышать риск развития эндокринопатии у этих пациентов. Такие послеоперационные эндокринные нарушения чаще носят преходящий или легкий характер либо протекают бессимптомно, однако у 25% пациентов повышается аппетит и увеличивается масса тела, что может представлять долгосрочную проблему. Несмотря на наличие случаев, в которых удаление гипоталамической гамартомы приводило к обратному развитию процесса ППС, есть сообщения и о случаях смерти после попыток оперативного вмешательства. Консервативная терапия агонистом ГнРГ в качестве замены хирургического вмешательства представляется оптимальным подходом к лечению ППС, ассоциированного с такими гамартомами, при отсутствии судорог или в условиях контроля.

Синдром Паллистера–Холл ассоциируется с полидактилией, нарушениями строения заднего прохода, раздвоением надгортанника и наличием гипопитуитаризма с судорогами. Этот синдром, как правило, не ассоциируется с развитием ППС, однако был описан один случай с явными соответствующими клиническими проявлениями.

Нейрофиброматоз 1-го типа (болезнь фон Реклингхаузена) характеризуется склонностью к развитию опухоли перекреста зрительных нервов — наиболее частая (но не единственная) причина развития ППС у ребенка с нейрофиброматозом. Большинство глиом зрительных путей развивается в первую декаду жизни, однако только 20–30% из них сопровождается наличием симптомов. Эти опухоли редко прогрессируют на протяжении многих лет после установления диагноза. Ген-супрессор опухоли *NF1* расположен на длинном плече хромосомы 17 (q11.2), часто подвергается мутациям и кодирует протеин нейрофибромин с молекулярной массой 327 кДа, который активно экспрессируется, даже при вовлечении в нейрофиброматоз 1-го типа главным обра-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

зом тканей, произошедших из нейрального гребня. Сообщают о наличии широкого спектра мутаций гена *NF1*, к числу которых главным образом относились делеции, нонсенс-мутации и мутации по типу усечения с распространением на регион кодирования. В случае спорадических заболеваний новые мутации возникают в аллелях *NF1*, полученных от отца в большинстве случаев, что указывает на роль геномного импринтинга. Показано, что концентрации мидкина и фактора стволовых клеток существенно возрастают в сыворотке крови пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа по сравнению со здоровыми добровольцами, что служит диагностическим показателем. В то же время такого не происходит в отношении эпидермального фактора роста [683]. Сывороточное содержание мидкина в значительной степени возрастает у пациентов старше 18 лет, что явно бывает проявлением полового созревания. Поскольку сыворотка крови, полученная от пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа, способствует пролиферации первичных шванновских и эндотелиальных клеток, полученных от пациентов с нейрофибромой, повышение уровня циркулирующих факторов роста способствует диффузному росту опухолей у пациентов с нейрофиброматозом 1-го типа.

Нейрофиброматоз 1-го типа характеризуется образованием множественных пигментированных участков и избыточным ростом периневрия и элементов фиброзной ткани (рис. 3.56). Часто встречаются множественные пятна цвета «кофе с молоком», которые характеризуются большей сглаженностью (внешний вид «берег Калифорнии») по сравнению с таковыми при синдроме Олбрайта–Мак-Кьюна–Штернберга (по типу «берег Майны»). Диагноз устанавливают при наличии двух или более из следующих признаков [684].

1. Шесть или более пятен цвета «кофе с молоком» с максимальным диаметром больше 5 мм у пациентов в препубертатном периоде или больше 12,5 мм в постпубертатном периоде.
2. Две или более нейрофибромы любого типа или одна полиморфная нейрофиброма.
3. Появление пятен в подмышечной или паховой области.
4. Оптическая глиома.
5. Два или более узелка Лиша в радужке (гамартомы глаз, которые отмечают чаще после наступления пубертата).
6. Явный очаг в костной ткани, например дисплазия клиновидной кости или псевдоартроз.
7. Родственник первой степени с нейрофиброматозом 1-го типа в соответствии с описанными выше критериями.

Нейрофибромы кожи при нейрофиброматозе могут располагаться подкожно, на широком основании или формировать глубокие сетевидные массы у детей; очаги на ножке формируются в более позднем детском возрасте. Нейрофибромы внутренних органов вызывают бóльшую часть осложнений. Часто встречаются такие формы патологии костной ткани, как кисты и псевдоартроз, гемигипертрофия, кифоз, сколиоз, а также дефекты черепа и лицевых костей (у 20% пациентов). Гантелеобразные опухоли корешков спинномозговых нервов могут вызывать боль, чувствительные и двигательные нарушения, а также эрозии костной ткани. Возможна кальцификация глиом или нейрофибром любого участка ЦНС, в том числе зрительных нервов и гипоталамуса. Часто встречаются узелки Лиша в радужке, особенно у взрослых. Саркоматозная дегенерация возникает у 5–15% пациентов. К числу других опухолей относятся астроцитомы ЦНС с частым поражением зрительных путей, эпендимомы, менингиомы, нейрофибросаркомы, рабдомиосаркомы и нелимфоцитарные формы лейкоза. У взрослых с этим заболеванием может формироваться феохромоцитома.

Клинические проявления нейрофиброматоза включают судороги, нарушения зрения и задержку полового созревания либо ППС. Несмотря на то что некоторые про-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



Рис. 3.56. Мальчик в возрасте 8 лет и 8 мес с нейрофиброматозом и преждевременным половым созреванием, связанным с глиомой гипоталамуса. У мальчика возникли тонико-клонические судороги в возрасте 2,5 года и быстрое начало роста в возрасте 4 лет; в возрасте 7,5 года впервые выявлено увеличение полового члена, яичек и наличие лобкового оволосения. В этом возрасте его рост составлял 139,9 см (+1,4 стандартного отклонения), размеры полового члена — 9×3 см, правого яичка — 5,5×3,2 см, левого яичка — 5,4×2,9 см. Лобковое оволосение соответствовало 3-й стадии, было выявлено 24 крупных пятна на коже цвета «кофе с молоком». По данным компьютерной томографии и пневмоэнцефалографии было обнаружено массивное образование гипоталамуса размером 1,5×2,5 см, для лечения которого использовали облучение. Концентрация лютеинизирующего гормона в плазме крови составила 0,5 нг/мл (LER-960); фолликулостимулирующего гормона — 0,4 нг/мл (LER-869), тестостерона — 221 нг/дл. После внутривенного введения 100 мкг ЛГ-рилизинг-гормона пиковая концентрация лютеинизирующего гормона составила 4,9 нг/мл, а концентрация фолликулостимулирующего гормона — 1,4 нг/мл, что соответствует ответу в подростковом возрасте. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. [Из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

явления нейрофиброматоза 1-го типа встречаются достаточно часто (например, пятна цвета «кофе с молоком», которые выявлены у 99% пациентов в серии из 297 наблюдений), ППС отмечают реже (в той же серии наблюдений у 3,2% пациентов [685]). При обращении к врачу можно выявить дефицит ГР, однако возможно развитие дефицита ГР, ТТГ, АКТГ и гонадотропинов после проведения лучевой терапии по поводу ассоциированной оптической глиомы. В этой популяции чаще возникает задержка развития, которая, как правило, не носит тяжелого характера; также отмечают повышение частоты психических заболеваний. У большинства детей с этой патологией болезнь дебютирует по достижении 1 года. Для раннего выявления опухолей ЦНС рекомендовано проведение скрининговой МРТ.

Другие формы поражения ЦНС. Развитие ППС может быть связано с наличием энцефалита, статической церебральной энцефалопатии, абсцесса головного мозга либо саркоидных или туберкулезных гранулем гипоталамуса, в том числе в сочетании с туберкулезным менингитом. ППС может развиться после тяжелой травмы головы (обычно у девочек) и ассоциируется с атрофией головного мозга или

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

фокальным его размягчением после отека как осложнения тяжелого диабетического кетоацидоза.

У детей с неопухолевой гидроцефалией, даже в случае ее шунтирования, происходит раннее половое созревание, и при отсутствии адекватного лечения возможно развитие ППС. Альтернативным исходом у небольшой части пораженных детей становится задержка полового созревания. Характер роста детей с тяжелой гидроцефалией часто соответствует недостаточному росту в препубертатный период и раннему скачку роста в пубертатный период, что приводит к сниженному финальному росту.

Арахноидальные кисты, появляющиеся *de novo* после перенесенной инфекции или хирургического вмешательства, могут вызывать ППС, возможно, ассоциированное с дефицитом ГР [294, 686]. Наклон головы, отклонение походки и полей зрения отмечают в 30–40% случаев. Также возможны эрозии или увеличение турецкого седла, принимающего форму буквы J. Проведение декомпрессии и экстирпации супраселлярной арахноидальной кисты может привести к обратному развитию ППС (см. рис. 3.30).

Другие формы патологии ЦНС, ассоциированные с ППС, при которых отсутствуют явные очаги, по данным инструментальных исследований, включают эпилепсию, судорожный смех, задержку развития и посттравматическое состояние. Септооптическая дисплазия (описана выше) может ассоциироваться не только с множественным дефицитом гормонов гипофиза и задержкой полового созревания, но и в редких случаях с ППС [507]. Возможно сочетание дефицита ряда гормонов гипофиза с избыточной секрецией других, в том числе ПРЛ.

У пациентов с миеломенингоцеле (миелодисплазией) отмечают повышенную распространенность нарушений эндокринной системы, включая гипоталамический гипотиреоз, гиперпролактинемию и повышение концентрации гонадотропинов, которые у некоторых пациентов ассоциируются с ППС.

РАЗЛИЧНЫЕ ПРИЧИНЫ

Центральное ППС у приемных детей из развивающихся стран. В Дании показано, что частота ППС у приемных детей (с установленными датами рождения) из развивающихся стран была выше в 15–20 раз. Для других стран отмечены сходные тенденции. В Швеции показано, что скачок роста в подростковом возрасте у приемных детей индийского происхождения сопоставим с таковым у детей шведского происхождения, однако рост во взрослом состоянии снижен, при этом отмечают снижение роста в детском возрасте, скорее всего, в начале полового созревания. Считают, что снижение возраста менархе у детей из развивающихся стран обусловлено влиянием факторов окружающей среды, во многом — эпидемии ожирения. Детей с недостаточным питанием в пренатальном периоде и частой гипотрофией принимаются в семьи в развитых странах, и в таких условиях окружающей среды у них формируется ППС [3, 687].

Неясно, почему у приемных детей развивается ППС, и некоторые специалисты подвергают сомнению само существование такого феномена. У детей из зарубежных стран и мигрировавших в Бельгию вместе со своими биологическими родителями из развивающихся стран отмечено значительное повышение концентрации P,P'-DOE — производного хлорорганического пестицида дихлородифенилтрихлороэтана (ДДТ), что повышает вероятность роли эндокринных дизрапторов в развитии ППС, хотя эта гипотеза и не доказана. Фактор риска ППС — более взрослый возраст на момент усыновления/удочерения и иммиграции. В одном исследовании было показано, что дети иммигрантов, рожденные в новой стране, могут характеризоваться более ранним наступлением полового созревания по сравнению с детьми преобладающей этнической группы в данной стране. Это воздействие может быть как генетическим, так и связанным с культурными и пищевыми отличиями, но

https://t.me/medicina_free

последние могут осложнять проведение анализов [19]. Вместе с тем подробный анализ, проведенный в Испании, показал, что относительный риск ППС у приемных детей как из своей страны, так и из других стран по сравнению с детьми, рожденными от своих родителей в Испании, составил 27,82 (19,99–38,77), в то время как относительный риск среди иммигрантов — 1,55 (0,97–2,38). Авторы предполагают, что причиной этого различия могут быть не иммиграция, питание или воздействие пестицидов, а психологические факторы [669]. Так, примечательно, что приемные дети из Южной Кореи не характеризуются данной тенденцией к ППС. Высказано мнение, что неточное представление о возрасте адаптированных детей позволяет объяснить тенденцию к приписыванию ППС приемным детям, и нужен более критический анализ данных.

В отношении приемных детей с ППС сообщают о сочетании терапии ГР с агонистом ГнРГ для увеличения роста во взрослом возрасте, однако существующие данные не позволяют рекомендовать эту терапию для применения как у приемных детей, так и у любых детей с ППС [423]. Сочетание усыновления/удочерения жизни в культуре, отличающейся от таковой при рождении ребенка, и ППС делает этих детей чувствительными к возможным психическим травмам, что всегда следует учитывать.

Истинное ППС после нарушений, связанных с вирилизацией. Коррекция длительно существующей вирилизации может сопровождаться ППС с активацией гипоталамо-гипофизарно-гонадотропин-гонадной системы. Это вторичное ППС отмечают при врожденной вирилизирующей гиперплазии надпочечников с увеличением костного возраста, при начале заместительной глюкокортикоидной терапии в возрасте от 4 до 8 лет [259, 397]. Также сообщают о развитии ППС у детей, получавших андрогены или эстрогены либо контактировавших с такими препаратами на протяжении длительного времени в раннем детском возрасте в связи с рядом медицинских состояний.

Синдром Марфана может ассоциироваться с высоким ростом и ранним подростковым скачком роста, а также развитием менархе по сравнению со средними данными для Северной Америки [670].

Ведение пациентов с центральным ППС. В табл. 3.31 рассмотрены основные психосоциальные и клинические цели лечения таких пациентов. В лекарственной терапии идиопатического или неврологического ППС используют три основные группы препаратов: медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат♠), ципротерон (ципротерона ацетат℘) и суперактивные агонисты ГнРГ.

Таблица 3.31. Цели ведения и лечения пациентов с истинным преждевременным половым созреванием

• Выявление и лечение растущего внутричерепного очага. • Остановка ППС до достижения нормального возраста полового созревания. • Регрессия вторичных половых признаков, которые есть в настоящее время. • Достижение нормального роста во взрослом возрасте, подавление быстрой скорости созревания скелета. • Предупреждение эмоциональных нарушений и возможных проблем, а также устранение ощущения обеспокоенности родителей, улучшение понимания со стороны родителей с помощью консультаций, раннего обучения по вопросам полового воспитания и ускорения социального взросления. • Снижение риска полового насилия или раннего начала половой жизни. • Предупреждение беременности у девочек. • Сохранение способности к оплодотворению в будущем. • Снижение повышенного риска рака молочной железы, ассоциированного с ранним наступлением менархе

Примечание. Из Grumbach M.M. True or central precocious puberty // Krieger D.T., Bardin C.W. (eds). Current Therapy in Endocrinology and Metabolism, 1985–1986. Toronto, Canada: BC Decker, 1989. P. 4–8.

Медроксипрогестерон (*Медроксипрогестерона ацетат*♠) и *ципротерон* (*ципротерона ацетат*℘) прекращают формирование вторичных половых признаков или подвергают

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

этот процесс обратному развитию, но оказывают минимальный эффект или не оказывают его на окончательный рост, особенно когда речь идет о девочках [562, 671]. Медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат♠) ингибирует секрецию гонадотропинов за счет действия на гипоталамический генератор пульса ГнРГ/гонадотропоциты гипофиза и оказывает прямое супрессивное действие на образование половых стероидных гормонов через 3β-HSD2. Медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат♠) оказывает глюкокортикоидное действие и может подавлять секрецию АКТГ и кортизола, что приводит к повышению аппетита и избыточному набору массы тела, а также индуцирует артериальную гипертензию и кушингоидные изменения лица и внешности в целом.

Для лечения ППС за пределами США использовали ципротерон (ципротерона ацетат℘), который обладает преимуществами и недостатками, сопоставимыми с таковыми для медроксипрогестерона (Медроксипрогестерона ацетата♠). Ципротерон (ципротерона ацетат℘) обладает антиандрогенным, антигонадотропным и прогестагенным действием. Он подавляет секрецию АКТГ и снижает концентрацию кортизола в плазме крови. К числу частых побочных эффектов относятся быстрая утомляемость и слабость, что, вероятно, связано с вторичной надпочечниковой недостаточностью. Этот препарат не влияет на глюконеогенез и не вызывает формирования изменений по типу синдрома Кушинга.

Долгосрочное воздействие этих препаратов на способность к оплодотворению неизвестно. В настоящее время для лечения ППС медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат♠) и ципротерон (ципротерона ацетат℘) заменяют гораздо более эффективными агонистами ГнРГ. Вместе с тем их можно использовать как альтернативные препараты у ряда пациентов, у которых развивается неблагоприятное действие агонистов ГнРГ.

Суперактивные агонисты ГнРГ. ГнРГ-агонисты, синтетические аналоги аминокислотной последовательности природного ГнРГ-декапептида, в настоящее время служат препаратами выбора при ППС вне зависимости от его причин (табл. 3.32 и 3.33). После стартовой стимуляции эти лекарственные препараты подавляют пульсовую секрецию ЛГ и ФСГ, выброс половых стероидных гормонов и гаметогенез. В этом они сходны с действием естественного ГнРГ при длительном применении, который подавляет секрецию гонадотропинов после изначальной короткой фазы стимуляции их высвобождения [304, 672]. Агонист связывается с рецептором ГнРГ на гонадотропоцитах, после чего происходит десенсибилизация последних к ГнРГ, снижение его синтеза и утрата рецепторов. Десенсибилизация сохраняется после возвращения уровня рецепторов к норме, что связано с их отсоединением от внутриклеточного сигнального пути. Данная схема терапии представляет собой селективную высокоспецифичную лекарственную терапию, направленную на прекращение секреции гонадотропинов, при этом она не влияет непосредственно на высвобождение других гормонов гипофиза. В целом данная схема терапии представляет собой обратимую лекарственную гонадэктомию (см. табл. 3.32).

Таблица 3.32. Действие агонистов гонадотропин-рилизинг гормона при истинном преждевременном половом созревании

• Селективное, высокоспецифичное лекарственное подавление секреции гонадотропинов, которое вызывает состояние лекарственной гонадэктомии: ▪ длительное применение приводит к снижению чувствительности гонадотропоцитов гипофиза к действию эндогенного ГнРГ. • В результате: ▪ ингибирование пульсовой секреции ЛГ и ФСГ; ▪ ингибирование секреции гонадотропинов приводит к выраженному снижению концентрации половых стероидных гормонов яичек или яичников, а также к уменьшению размеров гонад

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.33. Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона: лекарственная терапия при истинном преждевременном половом созревании*

Гормон	Мощность	Химическая формула	Форма введения	Доза	Литература
Структура естественного ГнРГ					
ГнРГ (мощность 1): <Glu-His-Pro-Ser-Trp-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH2> 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Замены в аналогах агонистов ГнРГ					
Дезлорелин[P]: D-Trp6, -Net	150	(D-Trp6Pro9NEt)GnRH	ПК, депо-ВМ	4–8 мг/кг в день	Grumbach and Kaplan, Kaplan and Grumbach, Styne et al. [675], Pescovitz et al. [677], Boepple et al. [690], Comite et al. (1986) [384], Comite et al. (1981), Oerter
Нафарелин: D-Nal(2)6	150	[D-Nal(2)6Pro9NEt]GnRH	ПК	4 мг/кг в день	Grumbach and Kaplan, Kaplan and Grumbach, Comite et al. (1981)
			Интраназально	800–1600 мг/сут	
Лейпролид[P]: D-Leu6, -Net	20	(D-Leu6Pro9NEt)GnRH	ПК	20–50 мг/кг в день	Boepple and Crowley, Eshet et al., Kaplan and Grumbach (1991)[†]
			Депо-ВМ	140–300 мг/кг в месяц	
Бусерелин: D-Ser(tBu)6, -Net	20	[D-Ser(tBu)6Pro9NEt]GnRH	ПК	20–40 мг/кг в день	Drop et al., Bourguignon et al., Holland et al., Rappaport et al., Suwa et al., Luder et al., Donaldson et al., Rime et al.
			Интраназально	1200–1800 мг в день	
Трипторелин: D-Trp6	35	(D-Trp6)GnRH	ПК	20–40 мг/кг в день	Kauli et al., Roger et al.
			Депо-ВМ	60 мг/кг в месяц	
Гистрелин[P]: D-His(Bzt)6, -Net	150	[D-His(Bzt)6NEt]GnRH	ПК, имплант	12 мес гранулы	

* Числа в верхнем регистре указывают на замену в этом положении для указанной аминокислоты; -NEt означает замену концевого глицин-амида этиламидом.

[†] Неопубликованные данные.

Примечания. ВМ — внутримышечно; ПК — подкожно.

Приведено с изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity // Acta. Paediatr. Jpn. 1988. Vol. 30 (Suppl.). P. 155–175.

Данные из Boepple P.A., Crowley W.F.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues as therapeutic probes in human growth and development: evidence from children with central precocious puberty // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1991. Vol. 372–338; Bourguignon J.P., Van Vliet G., Vandeweghe M. et al. Treatment of central precocious puberty with an intranasal analogue of GnRH (buserelin) // Eur. J. Pediatr. 1987. Vol. 146. P. 555–560; Comite F., Cutler G.B.J., Rivier J. et al. Short-term treatment of idiopathic precocious puberty with a long-acting analogue of luteinizing hormone-releasing hormone: a preliminary report // N. Engl. J. Med. 1981. Vol. 305. P. 1546–1550; Donaldson M.D., Stanhope R., Lee T.J. et al. Gonadotrophin responses to GnRH in precocious puberty treated with GnRH analogue // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1984. Vol. 21. P. 499–503; Drop S.L., Odink R.J., Rouwe C. et al. The effect of treatment with an LH-RH agonist (buserelin) on gonadal activity growth and bone maturation in children with central precocious puberty // Eur. J. Pediatr. 1987. Vol. 146. P. 272–278; Eshet R., Duz Z., Silbergeld A. et al. Erythrocytes from patients with low concentrations of IGF1 have an increase in receptor sites of IGF1 // Acta. Endocrinol. 1991. Vol. 125. P. 354–358; Grumbach M.M., Kaplan S.L. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity // Acta. Paediatr. Jpn. 1988. Vol. 30(Suppl). P. 155–175; Holland F.J., Fishman L., Costigan D.C. et al. Pharmacokinetic characteristics of the gonadotropin-releasing hormone analog D-Ser (tBU) 6Pro9NEt luteinizing hormone-releasing hormone (buserelin) after subcutaneous and intranasal administration in chil-

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

dren with central precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 63. P. 1065–1070; Kaplan S.L., Grumbach M.M. True precocious puberty: treatment with GnRH-agonists // Delemarre-Van de Waal H., Plant T.M., van Rees G.P. et al. (eds). Control of the Onset of Puberty. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1989. P. 357–373; Kauli R., Pertzelan A., Ben-Zeev A. et al. Treatment of precocious puberty with LHRH analogue in combination with cyproterone acetate: further experience // Clin. Edocrinol. (Oxf.). 1984. Vol. 20. P. 377–387; Luder A.S., Holland F.J., Costigan D.C. et al. Intranasal and subcutaneous treatment of central precocious puberty in both sexes with a long-acting analog of luteinizing hormone-releasing hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1984. Vol. 58. P. 966–972; Oerter K.E., Manasco P., Barnes K.M. et al. Adult height in precocious puberty after long-term treatment with deslorelin // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 11 235–11 240; Rappaport R., Fontoura M., Brauner R. Treatment of central precocious puberty with an LHRH agonist (buserelin): effect on growth and bone maturation after three years of treatment // Horm. Res. 1987. Vol. 28. P. 149–154; Rime J.L., Zumsteg U., Blumberg A. et al. Long-term treatment of central precocious puberty with an intranasal HLRH analogue: control of pituitary function by urinary gonadotrophins // Eur. J. Pediatr. 1988. Vol. 147. P. 263–269; Roger M., Chaussain J.L., Berlier P. et al. Long term treatment of male and female precocious puberty by periodic administration of a long-acting preparation of D-Trp6-luteinizing hormone-releasing hormone microcapsules // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1986. Vol. 62. P. 670–677; Suwa S., Hibi I., Kato K. et al. LH-RH agonistic analog (buserelin) treatment of precocious puberty: collaborative study in Japan. Acta Paediatr Jpn. 1988. Vol. 30 (Suppl.). P. 176–184.

Мощность суперактивных агонистов-аналогов ГнРГ приблизительно в 15–200 раз превышает мощность природного декапептида ГнРГ, обладает продолжительным действием и низкой токсичностью (см. табл. 3.33). Замена глицинамидного конца ГнРГ алкиламинами [например, этиламидом (NEt)], как в (Pro9-NEt) ГнРГ; замена определенных D-аминокислот в положении 6, как в (D-Trp6) ГнРГ, или масштабное гидрофобное изменение в положении 6, как в D-Nal[2]6) ГнРГ, позволяют увеличить мощность и продолжительность эффекта. Благодаря этим изменениям молекула становится более устойчивой к действию ферментов, что повышает способность связывания аналогов с рецептором гонадотропоцитов гипофиза, увеличивает гидрофобность и в случае с некоторыми аналогами повышает возможность связывания с белками плазмы крови.

Супрессивное действие агонистов ГнРГ на секрецию гонадотропинов повышает их эффективность в отношении лечения ППС, а также их используют для лечения эндометриоза и рака предстательной железы. FDA одобрило применение лейпрорелина (лейпролида ацетата℘) 1 раз в 4 нед и 1 раз в 12 нед для лечения ППС [688]. В долгосрочных исследованиях показаны эффективность и безопасность применения препарата 1 раз в 4 нед, однако для дозы 1 раз в 12 нед проведены только краткосрочные исследования. При интраназальном введении биодоступность агонистов существенно снижается, таким образом необходимо использовать более высокие дозы с меньшими интервалами между введениями. Такую схему редко используют в настоящее время. Для лечения ППС в течение 12 мес одобрено подкожное введение имплантата гистрелина℘, а недавние исследования показали эффективность такого лечения в течение 2 лет, перед тем как потребовалось удаление имплантата [689]. Эффективность агонистов ГнРГ в лечении ППС варьирует в зависимости от мощности аналога, дозы, пути введения и приверженности пациента.

В результате лечения ППС мощным агонистом ГнРГ отмечают эпизоды повышения высвобождения ФСГ и ЛГ длительностью 1–3 дня и повышение уровня циркулирующих половых стероидных гормонов. В дальнейшем через 7–14 дней лечения происходит подавление пульсовой секреции ЛГ и ФСГ и ответа ЛГ на введение нативного ГнРГ, соответствующее пубертатному возрасту (рис. 3.57 и 3.58). Концентрация эстрадиола в плазме крови менее 18 пмоль/л (5 пг/мл) у девочек или концентрация тестостерона менее 0,7 нмоль/л (20 нг/дл) в исследованиях с использованием ВЭЖХ/масс-спектрометрии или тандемной масс-спектрометрии у мальчиков указывает на достаточное подавление гонад. Такое состояние наступает приблизительно через 2–4 нед у девочек и 6 нед у мальчиков. Терапия агонистами ГнРГ не влияет на секрецию андрогенов надпочечниками [675, 690].

https://t.me/medicina_free

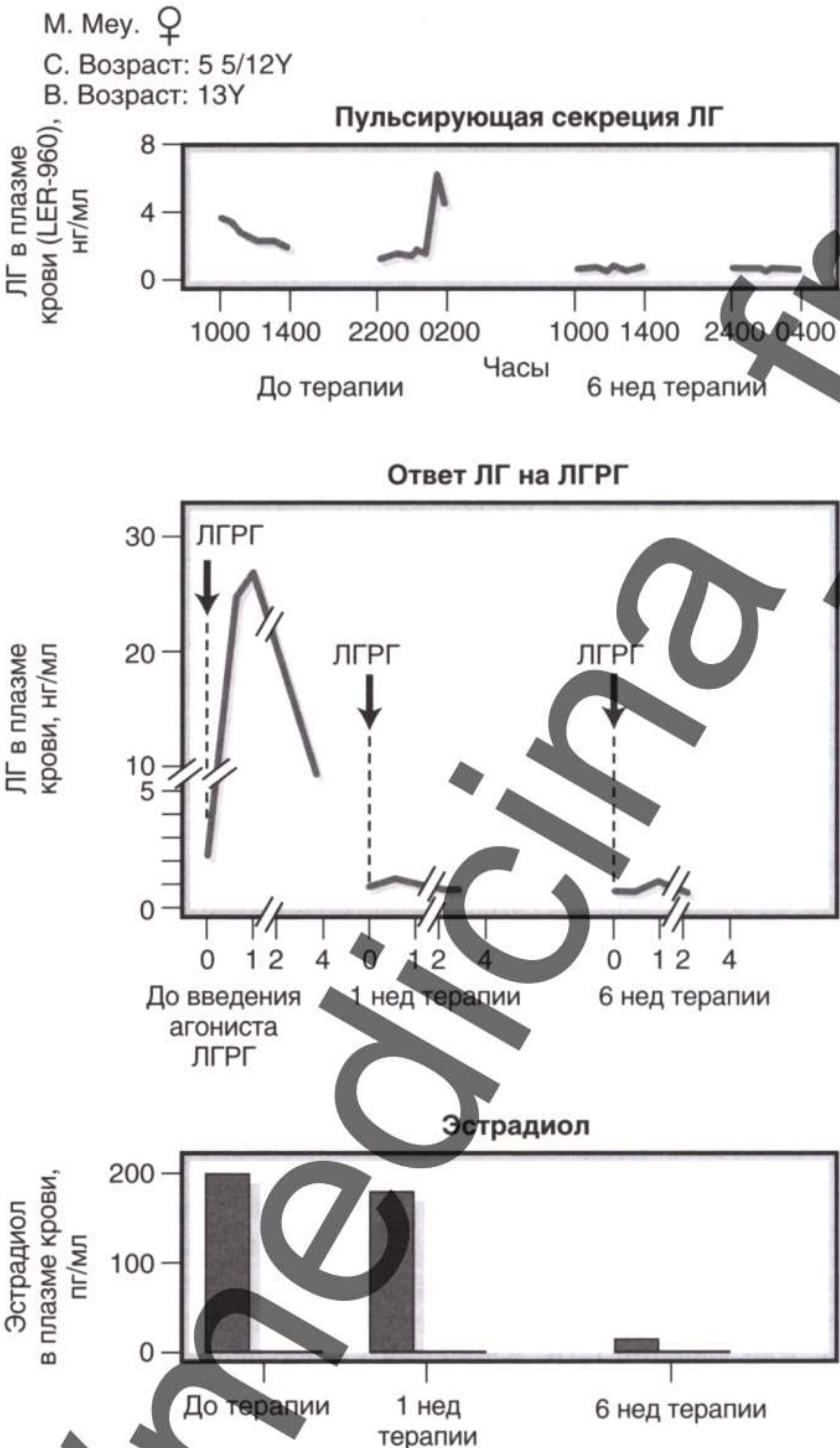


Рис. 3.57. Влияние применения агониста гонадотропин-рилизинг-гормона дезлорелина℘ (4 мкг/кг в сутки подкожно) на пульсовую секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) (*сверху*), ответ ЛГ на гонадотропин-рилизинг-гормон (*посредине*) и концентрацию эстрадиола в плазме крови (*внизу*) у девочки в возрасте 5 лет и 1 мес с идиопатическим истинным преждевременным половым созреванием. У этого ребенка, костный возраст которого соответствовал 13 годам на момент начала лечения, терапию дезлорелином℘ проводили в течение 7 лет. На протяжении этого периода ожидаемый прогнозируемый окончательный рост увеличился на 15 см. Неожиданным было то обстоятельство, что костный возраст, по данным серии наблюдений, на протяжении нескольких лет увеличился только на 6 мес. ЛГРГ — ЛГ-рилизинг-гормон. [С изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity // Acta. Paediatr. Jpn. 1988. Vil. 30 (Suppl.). P. 155–175]

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

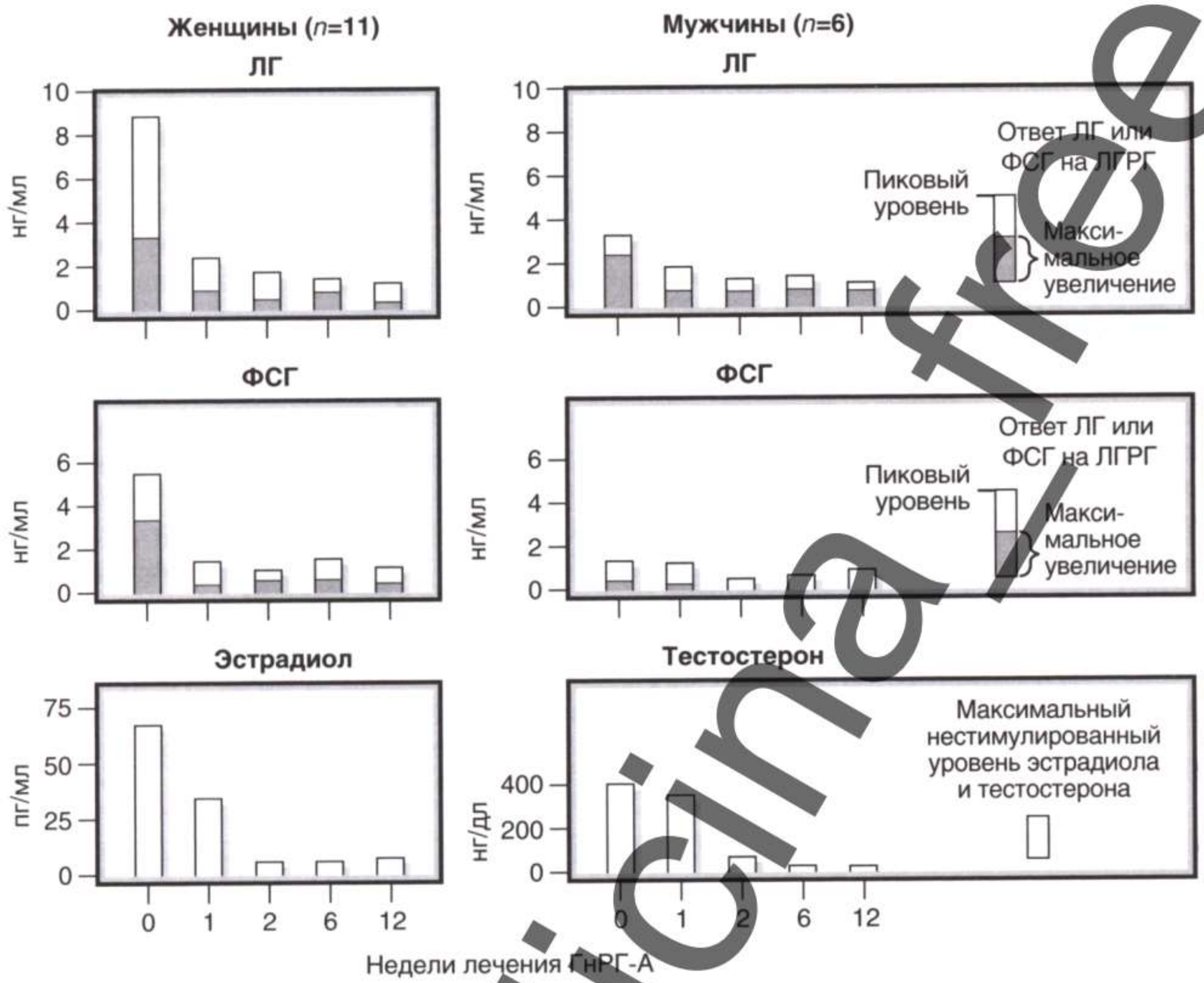


Рис. 3.58. Лечение дезлорелином℘ (4 мкг/кг в сутки подкожно) у девочек и мальчиков с истинным преждевременным половым созреванием. Отмечены эффекты на протяжении первых 12 нед лечения в отношении ответа лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов на введение гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) (средний пиковый ответ и максимальное увеличение), а также в отношении максимальной нестимулированной концентрации эстрадиола в плазме крови у девочек и тестостерона у мальчиков. Обратите внимание на сравнительно быстрый переход от препубертатных значений к пубертатному. Для перевода в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. ЛГРГ — ЛГ-рилизинг-гормон. [Из Styne D.M., Harris D.A., Egli C.A. et al. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic pituitary gonadal axis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 142–181. Copyright by The Endocrine Society]

Изменения вторичных половых признаков в течение первых 6 мес лечения (рис. 3.59), включая уменьшение размеров молочной железы и лобкового оволосения, прекращение менструаций при их наличии до лечения и уменьшение размеров матки и яичников, зарегистрированы по данным УЗИ полости таза у девочек. У некоторых из них возникали периодические эпизоды «горячих приливов» и смены настроения. У мальчиков происходят истончение волос на лобке и уменьшение размеров яичек, регресс акне и себореи, эрекции полового члена и случаи мастурбации отмечают существенно реже, уменьшаются высокий изначально уровень энергии и агрессивное поведение, а также улучшается самооценка.

Скорость роста снижается приблизительно на 60% на протяжении 1-го года терапии, при этом более выраженные уменьшения выявляют у пациентов с бóльшим костным возрастом и относительно более высоким ростом [691]. Созревание скелета на протяжении первых 3 лет выраженно замедляется в такой степени, что часто оно меньше прогрессирования, соответствующего данному хронологическому возрасту. Начиная со 2-го года скорость роста обычно соответствует данному костному возрасту (рис. 3.60).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free



Рис. 3.59. Девочка в возрасте 2 лет и 5 мес с истинным преждевременным половым созреванием после 6 нед терапии дезлорелином℘ (4 мкг в день подкожно). Обратите внимание на уменьшение размеров молочных желез. Вместе с тем, сохраняется быстрый рост. К концу 1-го года терапии скорость роста сократилась до 4 см в год, костный возраст увеличился только на 1 год. [Из Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in the male and female: its physiology and disorders // Yen S.C.C., Jaffe R.B. (eds). Reproductive Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1986. P. 313–384]

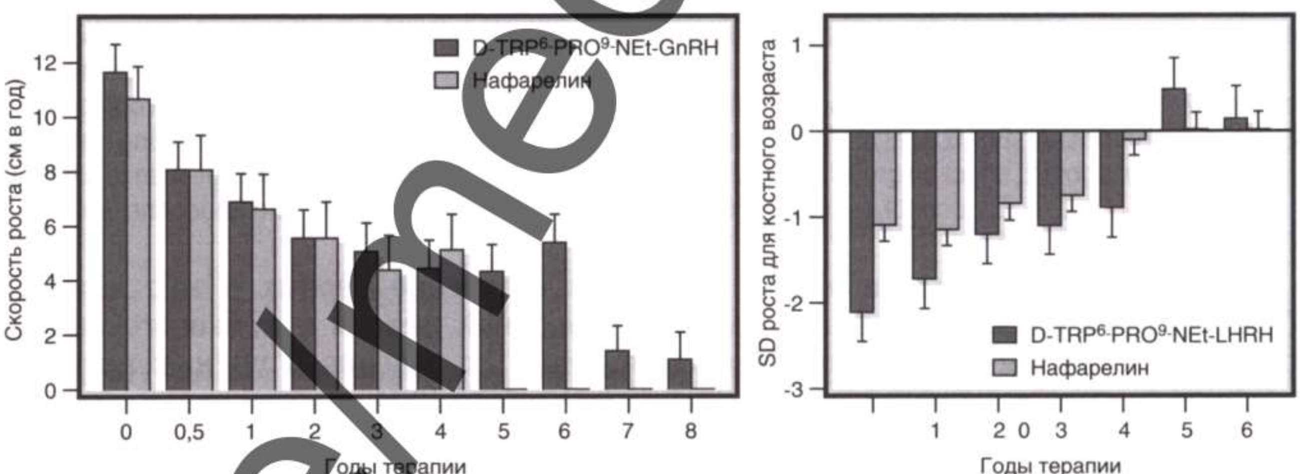


Рис. 3.60. Эффект терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в отношении роста при истинном преждевременном половом созревании. *Слева*. Изменения средней скорости роста (см в год ± 1 стандартная ошибка) после начала терапии агонистом ГнРГ дезлорелином℘ (D-Trp6Pro9Net) (*темные полоски*) или нафарелином (*светлые полоски*). Выраженное снижение скорости роста отмечено через 1 год терапии. *Справа*. Средний (±1 стандартная ошибка) рост для данного костного возраста до и после терапии агонистами ГнРГ. Расхождение между значениями роста и костного возраста снижается (возвращается к норме) при длительной терапии агонистом ГнРГ. SD — стандартное отклонение. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. True precocious puberty: treatment with GnRH agonists // Delemarre-Van de Waal H., Plant T.M., van Rees G.P. et al. (eds). Control of the Onset of Puberty. 3rd ed. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 1989. P. 357–373]

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Предполагают, что костный возраст служит отражением старения «пластинки роста» в связи с предшествующим воздействием эстрогенов. Наименьшую скорость роста отмечают у пациентов с наиболее длительными курсами предшествующей терапии, выраженными изменениями при физикальном исследовании и быстрым увеличением костного возраста до терапии.

Показана обратная взаимосвязь скорости роста в период лечения агонистами ГнРГ и костного возраста на момент начала терапии [277]. Наилучших результатов достигают при начале лечения вскоре после наступления полового созревания, когда костный возраст увеличился всего на несколько лет [692]. Отмечен выраженный эффект у детей, получавших лечение в возрасте до 5 лет (рост девочек 164,3±7,7 см), по сравнению с пациентами, получавшими лечение в возрасте старше 5 лет (157,6±6,6 см) или не получавшими лечение (152,7±8,6 см) [656]. Рост во взрослом состоянии у детей, получавших лечение агонистами ГнРГ, улучшается, особенно при начале терапии до достижения 6 лет, по сравнению с пациентами, которым лечение назначили после 8 лет [423, 657, 693] (табл. 3.34). Литературные данные по лечению детей с наступлением полового созревания в возрасте старше 6 лет варьируют, однако в целом не позволяют выявить эффективность в отношении увеличения роста во взрослом возрасте. При лечении рост во взрослом возрасте соответствует целевому приблизительно у 90% девочек и мальчиков [694]. Мы рекомендуем лечение всех детей с этим заболеванием с наступлением полового созревания в возрасте до 6 лет для обеспече-

Таблица 3.34. Действие агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона на показатели роста во взрослом или почти взрослом возрасте, а также показатели прибавки роста

Хронологический возраст на момент начала терапии	Количество пациентов	Средний рост в настоящее время, см		Средняя прибавка роста, см*
		Женский пол	Мужской пол	
Не получавшие лечение†				
Всего	116	152,7±8,6	155,6±7,7	
<5 лет	41	150,2±7,6	153,3±7,1	
>5 лет	75	153,4±8,4	161,3±6,0	
Получавшие лечение ГнРГ‡				
UCSF	26	160,5±6,6	166,3±12,2	
<5 лет	11	164,3±7,7	172,1	10,0 Ж; 11,1 М
>5 лет	15	157,6±6,6	163,3±13,0	4,0 Ж; 6,0 М
Контрольное исследование без назначения терапии				
Oerter et al.	40	157,8±5,9	168,8±8,3	5,2 Ж; 6,7 М
Kauli et al.	8	151,2±5,9		5,8 Ж
Boepple and Crowley	26	154,4		4,1 Ж

* Окончательный прогнозируемый рост минус стартовый прогнозируемый рост (метод Бейли–Пинно).

† Окончательный рост.

‡ Окончательный или почти окончательный рост.

Примечания. Ж — женщины; М — мужчины; UCSF — Университет Калифорнии, Сан-Франциско.

Из Paul D., Conte F.A., Grumbach M.M. et al. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 546–551.

Данные из Boepple P.A., Crowley W.F.J. Gonadotrophin-releasing hormone analogues as therapeutic probes in human growth and development: evidence from children with central precocious puberty // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1991. P. 372–338; Kauli R., Pertzelan A., Ben-Zeev A. et al. Treatment of precocious puberty with LHRH analogue in combination with cyproterone acetate: further experience // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1984. Vol. 20. P. 377–387; Oerter K.E., Manasco P.K., Barnes K.M. et al. Effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists on final height in luteinizing hormone-releasing hormone-dependent precocious puberty // Acta. Paediatr. Suppl. 1993. Vol. 388. P. 62–68; discussion 69.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ния оптимального прогноза в отношении роста во взрослом возрасте. Оптимальный возраст прекращения терапии не определен, потому что развитие скачка роста после лечения имеет большое значение для определения финального роста во взрослом возрасте [423].

Добавление терапии ХГЧ к схеме лечения ГнРГ рассматривают при существенном снижении скорости роста на протяжении 6 мес, что ведет к снижению прогнозируемого финального роста, но такие данные следует оценивать как экспериментальные [695]. Это противоречит данным в отношении терапии агонистами ГнРГ и ГР у пациентов с низким ростом как вариантом нормы, которые не были подтверждены с использованием методов доказательной медицины [423].

В предварительном исследовании было показано, что антагонист ГнРГ — цетрореликс, вызывает более быструю супрессию секреции гонадотропинов и устраняет повышение их секреции после введения агониста ГнРГ. В настоящее время не сообщают о применении цетрореликса в качестве монотерапии при ППС, но в одном необычном случае у девочки с предполагаемым гонадотропин-независимым ППС отмечен ответ на такое лечение, что позволяет поднять вопрос о возможном прямом действии этого препарата на функции яичников [696]. Данное средство подавляет функционирование яичников, но не надпочечников, и предложено использовать его в качестве теста для дифференциальной диагностики причин тяжелой гиперандрогении у подростков.

У девочек с ППС есть тенденция к развитию ожирения, не связанного с лечением агонистами ГнРГ [423]. Нет подтверждения того, что лечение ГнРГ способствует ожирению, поскольку ИМТ до начала терапии позволяет прогнозировать значение ИМТ после ее отмены. Вместе с тем данные продольного исследования позволяют предполагать, что при адекватной супрессии гонадотропинов возможно улучшение ИМТ в соответствии с возрастом после по меньшей мере 2 лет терапии [697]. Содержание лептина в сыворотке крови у пациентов с ППС соответствует среднему значению для детей со сходным ИМТ и нормальным половым созреванием [698].

Концентрация ИФР-1 при ППС лучше всего коррелирует со стадией полового созревания и концентрацией тестостерона или эстрадиола в плазме крови. Лечение агонистами ГнРГ позволяет снизить уровень ИФР-1 до нормальных значений для данного костного возраста, но не для хронологического возраста [285]. Половые стероидные гормоны повышают концентрацию ИФР-1 в плазме крови при ППС так же, как и при нормальном половом созревании. У пациентов с ППС секреция ГР возрастает до уровня, сопоставимого с таковым при нормальном половом созревании. Лечение агонистами ГнРГ обычно приводит к снижению секреции ГР, особенно выраженной во время сна, а также к уменьшению ответа ГР на соответствующую стимуляцию.

Депонированные лекарственные формы агонистов ГнРГ обеспечивают продолжительное воздействие препарата при однократной внутримышечной инъекции каждые 4–12 нед (как было описано ранее) и сводят к минимуму проблему приверженности. Вместе с тем нерегулярное или неправильное лечение, а также недостаточная приверженность приводят к устойчивому или преходящему повышению концентрации стероидных гормонов в плазме крови, что ведет к снижению роста при одновременном увеличении костного возраста.

Необходима регулярная оценка состояния, изначально с интервалом 1–3 мес при использовании инъекционных лекарственных форм. Эта оценка должна включать (1) периодическое определение уровня тестостерона в плазме крови у мальчиков и эстрадиола у девочек с помощью ВЭЖХ/масс-спектрометрии или тандемной масс-спектрометрии; (2) определение базальных концентраций ЛГ и ФСГ при использовании методов III поколения со стандартами для детей либо ответа ЛГ и ФСГ на экзогенное введение ГнРГ или агонистов ГнРГ; (3) оценку роста, костного возраста и вторичных половых признаков, а также у девочек периодическое исследование внешнего вида яичников и размеров матки с помощью УЗИ полости таза. Уменьшение раз-

https://t.me/medicina_free

меров яичников и матки по данным УЗИ таза происходит при успешном лечении агонистами ГнРГ [675]. Ввиду отсутствия ГнРГ повышение сывороточного содержания ЛГ и ФСГ оценивают через 60 или 240 мин после введения агониста ГнРГ [227–229]. При эффективной терапии происходит подавление ответа ЛГ и ФСГ на введение агониста ГнРГ, но, поскольку стандарты в различных лабораториях различаются, фактически пограничные значения в клинической практике могут быть разными в зависимости от конкретного места проведения исследования. Установка имплантата Silasticc с агонистом ГнРГ гистрелином® в течение 1 года хотя и требует хирургического вмешательства, но устраняет потребность в подборе дозы и повторном исследовании для определения максимального эффекта. Также, по данным сообщений, на 2-й год лечения эффективность сохраняется [689]. При успешном подавлении прогрессирования полового созревания возможны значения ЛГ, соответствующие половому созреванию [699].

В то время как экскреция ЛГ с мочой коррелирует со стадией полового созревания в норме, определение уровня гонадотропинов в моче недостаточно чувствительно для использования в качестве мониторинга у детей с ППС.

При прекращении лечения, даже через 8 лет, происходит обратное развитие супрессии гонад в период от нескольких недель до нескольких месяцев, что проявляется повышением уровня половых стероидных гормонов в плазме крови, прогрессированием полового созревания и возобновлением менструаций. Менархе происходит в среднем через 1,2–1,5 года после прекращения терапии (диапазон составляет от 0 до 60 мес). Овуляция отмечена у 50% девочек в течение 1 года после менархе и у 90% девочек, обследованных в течение 2 лет или более после менархе. Сообщают о наступлении беременности у девочек, получавших лечение агонистами ГнРГ [667]. Было показано, что средний объем яичников остается выше нормы, и ответ ЛГ на ГнРГ менее выражен по сравнению с нормой.

Также подтвержден обратимый эффект терапии у мальчиков, поскольку базальный уровень гонадотропинов после введения ГнРГ возвращался к нормальным пубертатным значениям через 1 год после отмены терапии [700]. Достижение нормального размера яичек может потребовать большего времени.

Есть данные по 46 женщинам, проходившим обследование в течение 12,5 года после отмены терапии агонистом ГнРГ. Было выявлено, что рост во взрослом возрасте на 1,6 см (0,3 SD) ниже целевого, при этом не отмечено признаков нарушения репродуктивной функции, выраженного СПКЯ или гирсутизма [701]. Вместе с тем у молодых женщин (средний возраст 18,1 года) с ППС зарегистрировано увеличение частоты развития СПКЯ с началом в среднем возрасте 7,65 года [702]. У 32% пациенток установлен СПКЯ в соответствии с Роттердамским определением, у 30% — СПКЯ в соответствии с определением Общества по гиперандрогениям и СПКЯ; наиболее часто при этом фиксировали клинические или биохимические проявления гиперандрогении по отдельности либо в сочетании, а также морфологические признаки поликистоза яичников. В исследованиях не выявлены другие прогностические факторы развития СПКЯ при установленном диагнозе ППС. Состояние у этих девочек не соответствовало диагнозу ППС при использовании новейших критериев, поэтому вызывает беспокойство то обстоятельство, что такие девочки, у которых отмечено скорее раннее половое созревание, нежели ППС, характеризуются высокой частотой СПКЯ. Терапия агонистами ГнРГ фактически может снижать частоту СПКЯ по сравнению с таковой у не получавших лечение пациенток [667].

На международной консенсусной конференции, организованной Обществом по детской эндокринологии Lawson Wilkins и Европейским обществом детской эндокринологии, был проведен анализ существующей литературы относительно использования ГнРГ для определения адекватности применения этого препарата при ППС с точки зрения доказательной медицины. Вместе с тем мало контролируемых проспек-

https://t.me/medicina_free

тивных исследований с применением аналогов ГнРГ у детей, поэтому многие выводы основаны отчасти на коллективном мнении экспертов. Были сделаны следующие основные выводы [411, 423].

- Аналоги ГнРГ эффективны в отношении увеличения роста во взрослом возрасте у детей с ранним ППС (<6 лет у девочек) и, как правило, не рекомендованы к применению у детей более старшего возраста.
- Психосоциальное воздействие ППС и его устранение при использовании аналогов ГнРГ требуют проведения дополнительных исследований.
- Создается впечатление, что использование аналогов ГнРГ не приводит к прибавке массы тела или снижению МПКТ в долгосрочной перспективе.
- Не рекомендовано использование аналогов ГнРГ у пациентов с состояниями, отличными от ППС, например для увеличения роста во взрослом возрасте у детей с идиопатическим низким ростом или гипотрофией на момент рождения или у людей, получающих лечение ГР.

Поскольку при принятии решения о начале терапии агонистами ГнРГ нужна оценка психосоциальных факторов и степени обеспокоенности родителей, которые неблагоприятно влияют на благополучие ребенка, такую терапию нельзя рекомендовать как стандарт лечения при некоторых сопутствующих обстоятельствах (табл. 3.35).

Таблица 3.35. Показания к терапии агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона при истинном или центральном преждевременном половом созревании

• У детей с клиническими несомненными эндокринными проявлениями истинного ППС. ▪ Быстрое прогрессирование вторичных половых признаков, роста, скорости роста и костного возраста (увеличение >2,5 SD для данного хронологического возраста) на протяжении 6–12 мес у мальчиков и девочек с этим заболеванием. ▪ Концентрация тестостерона в плазме крови устойчиво >2,5 нмоль/л (>75 нг/дл) у мальчиков <8 лет, которую оценивали с использованием чувствительного специфического иммунологического анализа. ▪ Концентрация эстрадиола в плазме крови ≥36 пмоль/л (≥10 пг/мл), определяют чувствительным специфическим методом оценки, который позволяет выявлять низкие концентрации эстрадиола. ▪ Наступление менархе (и регулярных менструальных циклов) у девочек в возрасте <9 лет. ▪ Психосоциальные факторы и беспокойство родителей, включая признаки того, что психосоциальное благополучие ребенка существенно нарушено. • У детей с нейрогенным или органическим истинным ППС, особенно при сопутствующем дефиците ГР, течение практически всегда прогрессирующее и лечение ЛГРГ следует проводить в максимально короткие сроки

Нежелательные явления. Редкие случаи реакции на введения агонистов ГнРГ включают локальные и системные аллергические реакции, включая эпизоды астмы, когда препарат вводят интраназально. Четко показано увеличение частоты асептических абсцессов в области внутримышечного введения длительно действующих препаратов, включая лейпрорелин и трипторелин (на 5–10%). Эти реакции непредсказуемы и носят преходящий характер, в большинстве случаев связаны не с самим агонистом ГнРГ, а с наличием в его составе сополимеров на основе молочной и полигликолиевой кислот. Переход к ежедневному подкожному введению недепонированных форм или интраназальному введению редко ассоциируется с развитием рецидива. Небольшое увеличение содержания сывороточного ПРЛ выше нормальных значений описано у девочек после терапии агонистом ГнРГ, однако у них галактореи не было. Описаны нормальные показатели объемной МПКТ и пиковой массы кости в период терапии ГнРГ и после ее прекращения. Необходимо обеспечить достаточное поступление кальция и витамина D в период лечения для оптимального состояния скелета. Вместе с тем всем детям рекомендована диета с высоким содержанием фруктов и овощей (в соответствии с определением — более трех порций в день, что ниже, чем рекомендует правительство США), в раннем пубертатном периоде это может способствовать повышению плотности костной ткани, что, вероятно, связано с уменьшением выделения кальция с мочой [703].

https://t.me/medicina_free

В отношении 4 пациентов сообщают о развитии эпифизиолиза головки бедренной кости в период лечения ППС агонистами ГнРГ или после его завершения [704]. Эпифизиолиз головки бедренной кости происходит наиболее часто в начале полового созревания, когда скорость роста начинает возрастать, но не после окостенения V-образного хряща. Таким образом, эти случаи могут по своей природе отличаться от таковых у обычных детей в пубертатном периоде.

Другие методы лечения ППС. Агонисты ГнРГ применяют в сочетании с ГР для лечения органических или нейрогенных форм ППС, ассоциированных с дефицитом ГР (обычно в результате облучения головного мозга), их использование рекомендуют даже при отсутствии ППС, что обеспечивает более длительный период терапии ГР до закрытия эпифизарной зоны роста. В нескольких, как правило, коротких исследованиях изучали эту комбинацию, результаты варьировали. Это экспериментальная схема терапии, и соотношение «цена–эффективность» для нее должно быть подтверждено (см. обсуждение ранее) [423].

Ингибиторы ароматазы (например, летрозол) снижают или устраняют действие эстрогенов на костный возраст. Их можно применять для улучшения прогноза в отношении роста при ППС у мальчиков, однако контролируемых исследований не проводили, и при неполном изосексуальном ППС успех терапии ингибиторами ароматазы был неоднозначен. Необходимо проведение контролируемых исследований для оценки эффективности и безопасности, особенно влияния на плотность костной ткани у взрослых, поскольку последний показатель продолжает вызывать обеспокоенность специалистов [429] (табл. 3.36).

Таблица 3.36. Потенциальное использование ингибиторов ароматазы или антагонистов рецепторов эстрогенов при нарушениях роста и полового созревания

Нарушения роста или варианты нормального роста
• ИДГР. ▪ Для ограничения эпифизарного созревания. • Генетически низкий рост/конституциональная задержка роста. ▪ Для ограничения эпифизарного созревания.
ППС
• Врожденная вирилизирующая гиперплазия надпочечников у мужчин и женщин. ▪ Для снижения дозы глюкокортикоидов. ▪ Для ингибирования превращения С19-стероидов в эстрогены (или действия эстрогенов). ▪ В том числе в сочетании с 17,20-лиазным ингибитором антиандрогенов. • Тестотоксикоз. ▪ Для ингибирования конверсии С19-стероидов в эстрогены. • Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта. ▪ Для ингибирования конверсии С19-стероидов в эстрогены (или действия эстрогенов).
Гинекомастия у подростков
• Для ингибирования синтеза эстрогенов (или действия эстрогенов)

Примечание. Из Grumbach M.M. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 (Suppl. 6). P. 1439–1455.

Психосоциальные аспекты. Психосоциальное ведение — критически важный аспект лечения детей с ППС. У них в связи с ускоренным физическим созреванием для данного хронологического возраста есть тенденция к поиску друзей соответствующего роста, силы и физического развития. Возможны проблемы в связи с тем, что они не обладают социальными навыками, присущими детям более старшего возраста. Необходимо половое образование ребенка и семьи, которое необходимо проводить аккуратно, профессионально, оно должно включать все необходимые аспекты. Необходимо обсудить риск полового насилия (как у мальчиков, так и у девочек), а также риск беременности. Следует проинформировать родителей пациентов о так-

https://t.me/medicina_free

тике ведения при появлении менструаций. Половая активность возможна раньше по сравнению со средними показателями, но, как правило, остается в пределах нормы.

Чрезвычайно важно обеспечить поддержку в связи с увеличением роста, ускоренным половым созреванием и влиянием половых стероидных гормонов на поведение, активность и эмоциональную стабильность. Необходимо тщательно продумывать рекомендации, связанные с нереалистичными запросами, потребностями, обусловленными расхождением между физическим состоянием ребенка и его/ее хронологическим, психическим и психосексуальным возрастом, а также необходимо работать с реакциями на насмешки со стороны сверстников и обеспокоенность, связанную с отличиями от них. Часть этих проблем нивелируется в связи с акселерацией в школьном возрасте, когда по своему внешнему виду ребенок превосходит сверстников на «1–2 класса», если это соответствует психическому и эмоциональному развитию. Такие рекомендации применимы в отношении детей со всеми формами ППС. Эффективность терапии агонистами ГнРГ может снизить, но не устраняет многие из этих проблем у таких пациентов.

НЕПОЛНОЕ ИЗОСЕКСУАЛЬНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ: ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ, НЕ ЗАВИСИМОЕ ОТ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ-ГОРМОНА

При неполной или периферической форме изосексуального ППС, например ГнРГ-независимом ППС, секреция тестостерона у мальчиков и эстрогена у девочек не зависит от работы гипоталамического генератора пульса ГнРГ (см. табл. 3.25). Нет ответа ЛГ на введение ГнРГ или агонистов ГнРГ, не характерна пульсовая секреция ЛГ, которые свойственны для пубертатного периода. Пациенты не отвечают на длительную терапию агонистами ГнРГ с подавлением выброса половых стероидных гормонов. ППС связано с секрецией половых или надпочечниковых стероидных гормонов, независимой от ГнРГ, с ятрогенным воздействием половых стероидных гормонов или у мальчиков — с появлением редких опухолей, секретирующих ХГЧ или ЛГ.

МАЛЬЧИКИ

Опухоли, секретирующие ХГЧ. Ряд опухолей из герминативных клеток секретирует ХГЧ, который способен вступать в перекрестную реакцию при проведении некоторых поликлональных анализов на ЛГ (хотя последние в настоящее время используют редко) и может привести к положительным результатам скрининга на беременность. У детей с опухолями, секретирующими ХГЧ, отмечают некоторое увеличение размера яичек (которые, однако, не достигают степени, соответствующей размерам полового члена и другим вторичным половым признакам у мужчин, в связи с тем, что семявыносящие канальцы не поражены), и бывает трудно дифференцировать состояние от такового у мальчиков на ранних стадиях ППС на основе исключительно физикального обследования. Вместе с тем отмечают повышение уровня ХГЧ без увеличения концентрации ФСГ или ЛГ по данным специфических анализов, что приводит к положительным результатам теста на беременность.

У мальчиков гепатома и/или гепатобластома проявляются наличием гепатомегалии или плотных, неравномерно расположенных узлов в печени, анемии и ППС [705]. Эти опухоли относятся к наиболее серьезным вариантам ХГЧ-секретирующих новообразований (рис. 3.61). ХГЧ локализуется во многоядерных гигантских клетках опухоли. В одном случае в клетках опухоли эмбрионального типа в гепатобластоме был выявлен α-фетопротеин. Средний возраст наступления заболевания составляет 2 года 8 мес, однако средние показатели выживаемости — всего 10,7 мес после установления диагноза.

Младенческая хориокарцинома также ассоциируется с повышением уровня ХГЧ и, как считают, формируется из плаценты. Диагноз можно установить у детей в возрасте 1 мес, при этом выживаемость составляет всего 3 мес [706]. Приблизительно 20%

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

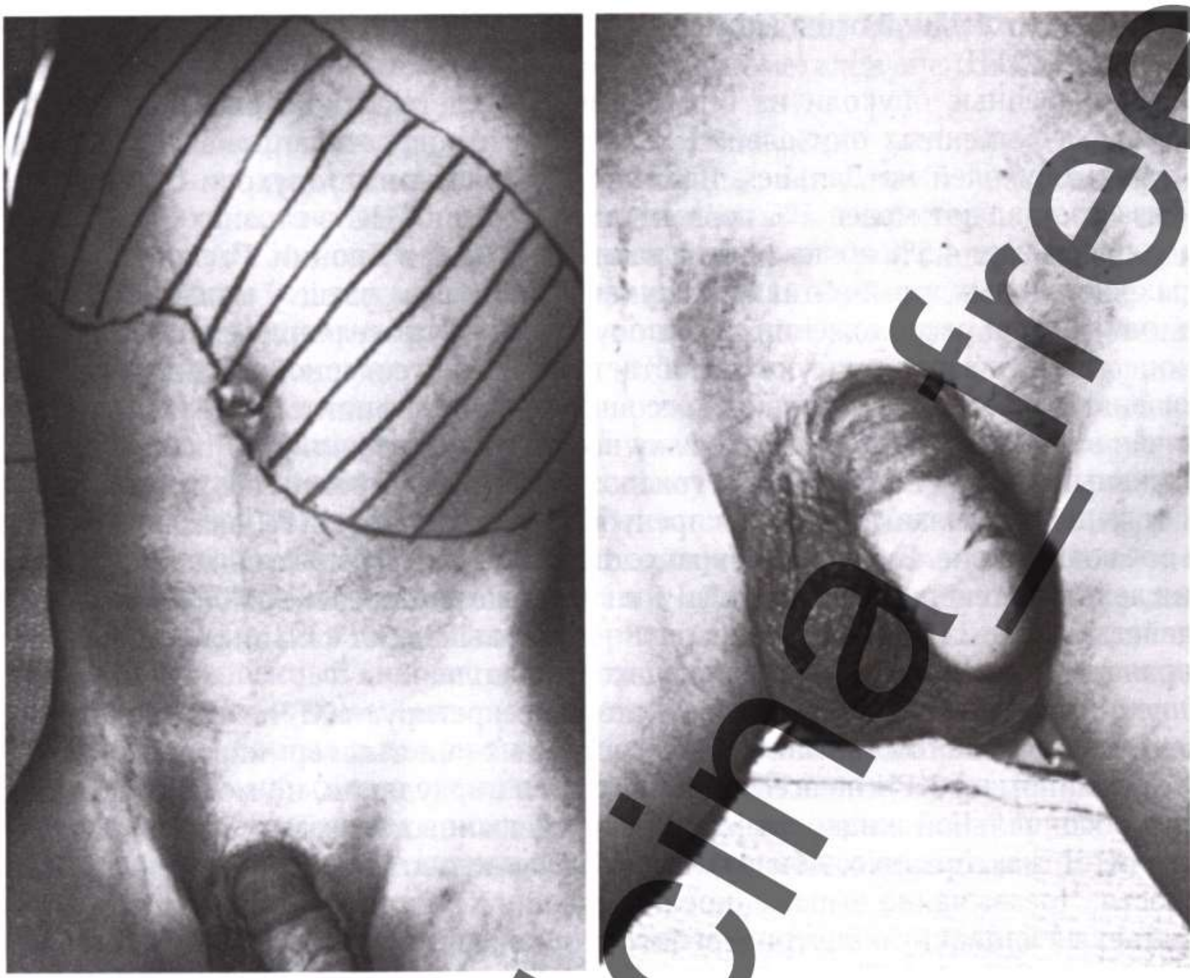


Рис. 3.61. Мальчик в возрасте 1 года и 5 мес с гепатобластомой, секретирующей хорионический гонадотропин человека (ХГЧ). Обратите внимание на большие размеры печени (*слева*) и увеличение полового члена (*справа*). Размер яичек составил 2×1 см, выраженность лобкового оволосения соответствовала 2-й стадии. Уровень ХГЧ в плазме крови был 50 мМЕ/мл, тестостерона — 168 нг/дл, α-фетопротеина — 160 000 нг/мл. По данным рентгенографии грудной клетки, в обоих легких выявлены метастазы. Для перерасчета значений тестостерона в МЕ см. рис 3.16. Для перерасчета значений ХГЧ в МЕ/л цифру нужно умножить на 1,0. Для перерасчета значений α-фетопротеина в мг/л цифру нужно умножить на 1,0*. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pathogenesis of sexual precocity // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990. P. 620–660]

всех опухолей средостения из герминативных клеток отмечают у мальчиков с кариотипом 47,XXY или мозаичным синдромом Кляйнфелтера, частота этого заболевания в 30–50 раз выше, чем у детей с нормальным кариотипом. Вспомогательным маркером опухолей из желточного мешка (эндодермального синуса) или смешанной опухоли герминативных клеток может служить концентрация α-фетопротеина в плазме крови. Клетки опухоли, секретирующие α-фетопротеин, отличаются от таковых, секретирующих ХГЧ. Иногда герминативные клетки обладают достаточной ароматазной активностью и превращают циркулирующие предшественники С19 (надпочечникового происхождения после наступления адренархе) в эстрадиол, чего в некоторых случаях бывает достаточно для развития молочных желез [707].

В некоторых случаях тератомы, хорионэпителиомы и смешанные опухоли из герминативных клеток в гипоталамусе (либо в средостении, легких, половых железах или ретроперитонеальной брюшине), некоторые опухоли эпифиза (как правило, из герминативных клеток или смешанные), реже хориоэпителиома или ее варианты вызывают ППС у мальчиков. Это связано, скорее, не с активацией гипофизарной

* Иными словами, в числовом отношении уровень ХГЧ в мМЕ/мл равен уровню в МЕ/л, а уровень α-фетопротеина в мг/л равен таковому в нг/мл. (*Примеч. ред.*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

гонадотропин-гонадной оси посредством гипоталамического генератора пульса ГнРГ, а с секрецией ХГЧ.

Внутричерепные опухоли из герминативных клеток составляют 3–11% общего числа злокачественных опухолей ЦНС у детей и подростков, отмечено преобладание таких опухолей на Дальнем Востоке. Герминативные опухоли гипоталамуса и эпифиза составляют менее 1% первичных опухолей ЦНС в странах Запада, однако их доля достигает 4,5% общего числа таких опухолей в Японии. Распространенность интракраниальных герминативных опухолей в 2,6 раза выше у мужчин, чем у женщин, однако при расположении таких опухолей в супраселлярно-гипоталамическом регионе они не характеризуются соответствующей гендерной закономерностью в отношении частоты и, как правило, ассоциируются с дефицитом гормонов гипофиза, включая несахарный диабет и задержку полового созревания [440]. Опухоли из герминативных клеток не вызывают гонадотропин-индуцированного изосексуального ППС у женщин в связи с тем, что в препубертатном периоде ХГЧ оказывает незначительное воздействие. Вместе с тем возможно развитие ППС из-за снижения ингибирования действия генератора пульса ГнРГ в гипоталамусе за счет локального объемного воздействия. У 8–11% детей в возрасте 8–11 лет выявляют кальцификацию эпифиза, которая сама по себе не является признаком опухоли.

Опухоли из герминативных клеток, которые секретируют ХГЧ, редко локализуются в таламусе и базальных ганглиях. При «истинных» чистых герминативных опухолях ЦНС (герминомах) ХГЧ не всегда выявляется в циркуляции, но может определяться в цереброспинальной жидкости [440]. При смешанных опухолях из герминативных клеток ХГЧ, как правило, обнаруживают как в крови, так и в цереброспинальной жидкости. Чрезвычайно выраженное повышение ХГЧ у пациентов с опухолями ЦНС указывает на первичную внутричерепную хориокарциному или опухоли из герминативных клеток с высоким риском опухолевого кровотечения во время биопсии, и в качестве стартового операционного подхода можно использовать хирургическое удаление или уменьшение массы опухоли, но не диагностическую биопсию [708].

Смешанные опухоли из герминативных клеток и особенно чистые герминомы чувствительны к лучевой терапии, и если костный возраст меньше 11 лет, возможен регресс ППС с дальнейшим нормальным половым созреванием. Долгосрочная выживаемость отмечена у 88% пациентов с опухолями ЦНС из герминативных клеток при адекватной терапии. Вместе с тем опухоли яичек из герминативных клеток часто выявляют через несколько лет после успешной терапии опухоли ЦНС, поэтому всегда рекомендовано долгосрочное наблюдение [444].

Иногда причиной ППС становятся кисты эпифиза [709].

Все аденомы гипофиза, включая гонадотропин-секретирующие его аденомы, чрезвычайно редко развиваются у детей. У двух мальчиков описано ППС, вызванное ЛГ-секретирующей аденомой гипофиза (базальный сывороточный уровень ЛГ 900 МЕ/л без повышения после введения ГнРГ) и ПРЛ-секретирующей аденомой гипофиза (215 мкг/л). Содержание сывороточного тестостерона у них составило 7 нмоль/л (200 нг/дл) [710]. Препубертатные значения вернулись к норме после удаления этих хромофобных аденом с супраселлярным распространением.

Преждевременная секреция андрогенов, вызванная врожденной вирилизирующей гиперплазией коры надпочечников. Вирилизирующая ВГН, вызванная дефектом 21-гидроксилирования (дефицит CYP21), приводит к повышению концентрации андрогенов и маскулинизации, бывает частой причиной ГнРГ-независимого ППС у мальчиков [711]. Приблизительно у 75% пациентов с дефицитом CYP21 происходит утрата соли, связанная с нарушением секреции альдостерона, а также присутствуют низкая сывороточная концентрация натрия и высокая концентрация калия. Повышение содержания 17-гидроксипрогестерона в плазме крови, увеличение уровня 17-кетостероидов и прегнантриола в моче, а также повышение костного возраста и ускорение роста — характерные признаки этой патологии. Недавнее выявление аль-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

тернативного пути стероидогенеза со стимуляцией синтеза вирилизирующих андрогенов в этом состоянии повышает надежность новых методов оценки и оптимальных подходов к лечению [712, 713].

Лечение глюкокортикоидами обеспечивает подавление патологической секреции андрогенов и приостанавливает вирилизацию. При необходимости лечение минералокортикоидами позволяет корректировать электролитные нарушения. Вирилизирующая ВГН, которая сопровождается артериальной гипертензией, развивается при дефиците 11β-гидроксилазы (дефицит CYP11B1). Прогрессирующая вирилизация уменьшается, и артериальное давление снижается до нормы при проведении терапии глюкокортикоидами. Все формы ВГН носят наследственный характер и относятся к аутосомно-рецессивным нарушениям. При отсутствии лечения вирилизирующие формы ВГН вызывают ановуляторную аменорею у женщин и олигоспермию у мужчин, эти состояния подвергаются обратному развитию при лечении. При отсроченном лечении при вирилизирующих ВГН возможно ГнРГ-зависимое ППС (вторичное ППС) как последствие созревания гипоталамуса и внутренних органов, обусловленного длительным воздействием андрогенов надпочечников. Другие затруднения связаны с лечением ВГН в подростковом периоде, когда секреция андрогенов в норме возрастает, и повышенный клиренс глюкокортикоидов в пубертатном периоде у девочек может приводить к изменению потребности в дозе.

Как и в случае большинства хронических заболеваний, которые берут начало в детском возрасте, необходимо организовать перевод пациента к взрослым специалистам по данным заболеваниям в позднем подростковом периоде. Наилучший подход к ведению детей и взрослых пациентов с ВГН обеспечивают мультидисциплинарные клиники [714].

Вирилизирующие опухоли надпочечников. Вирилизирующие карциномы или аденомы надпочечников синтезируют большое количество ДГЭА и ДГЭАС, иногда и тестостерона. Глюкокортикоиды не подавляют повышенную секрецию андрогенов надпочечников до нормального уровня для данного возраста при карциноме, как это происходит при ВГН. Синдром Кушинга в результате развития рака надпочечников может вызывать изосексуальное ППС и задержку роста у мальчиков. Иногда аденомы надпочечников синтезируют и тестостерон, и альдостерон, что приводит к ППС и развитию артериальной гипертензии с гипокалиемией.

Добавочные надпочечники, или гетеротопическую ткань надпочечников в яичках, выявляют более чем у 90% мальчиков с ВГН. Эти образования могут расти (иногда до массивных размеров) и имитировать двусторонние или односторонние опухоли интерстициальной ткани. Размер этой добавочной надпочечниковой ткани в яичках или TART, как считали раньше, связан с недостаточным контролем ВГН в детстве и подростковом возрасте, но недавно полученные данные свидетельствуют о том, что взаимосвязи между биохимическим контролем, концентрацией АКТГ в плазме крови и характером роста нет. Это повышает вероятность того, что размер данных опухолей зависит от действия других контрольных механизмов, которые, возможно, берут начало на зародышевом этапе жизни [715]. Для оценки распространенности и характера опухолевых масс в яичках проводят МРТ, включающую допплеровское исследование яичек. Эти опухоли могут значительно снижать способность к оплодотворению, однако было показано, что хирургическое вмешательство, в том числе энуклеация опухоли или опухолей, позволяет предотвратить повреждение яичек в дальнейшем и повысить возможность восстановления способности к оплодотворению, по данным некоторых, но не всех исследований.

NR0B1 (DAX1) генные мутации. В двух случаях мутаций *NR0B1* со сдвигом рамки считывания выявлена надпочечниковая недостаточность и ГнРГ-независимое ППС, которые удавалось подавить с помощью глюкокортикоидной терапии, но не путем использования агонистов ГнРГ. Значительное повышение содержания АКТГ, которое способно действовать через рецептор меланокортина 1 в организме человека, при-

https://t.me/medicina_free

сутствующего во многих клетках Лейдига, может быть причиной повышения стероидогенеза и секреции тестостерона, которые подвергаются обратному развитию при лечении глюкокортикоидами. Поскольку *NR0B1* ингибирует трансактивацию SF1, регулятора стероидогенных генов, прекращение ингибирования *NR0B1* в отношении транскрипционной активности SF1 также может сыграть свою роль [716, 717].

Опухоли из клеток Лейдига. Опухоли яичек редко встречаются в детском возрасте и составляют 1–2% общего числа солидных опухолей у детей, в то время как опухоли из клеток Лейдига составляют только 1,5% этих опухолей [718]. Андроген-синтезирующие опухоли из клеток Лейдига редко бывают злокачественными и медленно растут, однако необходимо лечение, иначе закрытие зоны роста эпифизов будет ограничивать рост, а ППС повлияет на социальное развитие. Эти опухоли происходят из примордиальной мезенхимы, классифицируются как опухоли из клеток интерстиция, чаще всего развиваются в возрасте от 4 до 5 лет. Одностороннее увеличение (чаще носящее узловой характер) яичек обычно происходит у мальчиков с такими опухолями (приблизительно в 5–10% случаев опухоли носят двусторонний характер). И напротив, у мальчиков с ВГН или вирилизирующей опухолью надпочечников оба яичка, как правило, имеют нормальные размеры (небольшие) для данного хронологического возраста [719]. Несмотря на то обстоятельство, что ЛГ-рецептор-активирующие мутации были выявлены у некоторых мальчиков со спорадическими аденомами из клеток Лейдига [695], других известных мутаций не обнаружено.

Семейная форма преждевременного созревания клеток Лейдига и герминативных клеток, независимая от гонадотропина гипофиза: семейный или спорадический тестотоксикоз [300, 695, 720–732]. Семейная форма преждевременного созревания клеток Лейдига и герминативных клеток, независимая от гонадотропинов гипофиза, или тестотоксикоз [720, 721, 725], вызывает развитие вторичных половых признаков у мальчиков с увеличением размеров полового члена, возможным даже на момент рождения, а также двусторонним увеличением яичек до размеров, соответствующих раннему или среднему пубертатному периоду, хотя яички чаще меньше, чем ожидается с учетом размеров полового члена и полового созревания (рис. 3.62). Происходит преждевременное созревание клеток Лейдига и Сертоли, а также преждевременный сперматогенез. Может возникать гиперплазия клеток Лейдига. У мальчиков с этим заболеванием клетки Лейдига синтезируют димерный ингибин В, а также тестостерон, кроме того, отмечают положительную окраску клеток Лейдига и сперматогониев на α- и β_B-сегменты ингибина. Характерны быстрая скорость линейного роста, ускоренное созревание скелета и выраженное развитие мышечной ткани. При данном состоянии отмечают наличие препубертатных концентраций базального и ГнРГ-стимулированного гонадотропина, отсутствие пубертатного характера пульсовой секреции ЛГ (по данным иммунологического или биологического анализа), а также уровни и клиренс тестостерона, соответствующие нормальным для подросткового периода или взрослого возраста (табл. 3.37). Наступление адренархе и содержание его биохимического маркера — сывороточного ДГЭАС — коррелируют не с хронологическим, а с костным возрастом.

Таблица 3.37. Тестотоксикоз: клинические и лабораторные характеристики

- Ограниченное по полу аутосомно-доминантное различие; активирующая мутация в гене, кодирующем рецептор ЛГ.
- Раннее начало полового созревания у мальчиков с двусторонним увеличением яичек.
- Препубертатный иммунологический и биологический ответ ЛГ на введение ГнРГ; препубертатный характер пульсовой секреции ЛГ.
- Концентрация тестостерона в плазме крови соответствует пубертатным значениям.
- Преждевременное созревание клеток Лейдига и семявыносящих канальцев.
- Отсутствие патологии ЦНС, надпочечников или яичек, которое может быть выявлено при рентгенологических или гормональных исследованиях.
- Отсутствие супрессии тестостерона в плазме крови или физикальных признаков пубертата при применении ГнРГ-агонистов

https://t.me/medicina_free

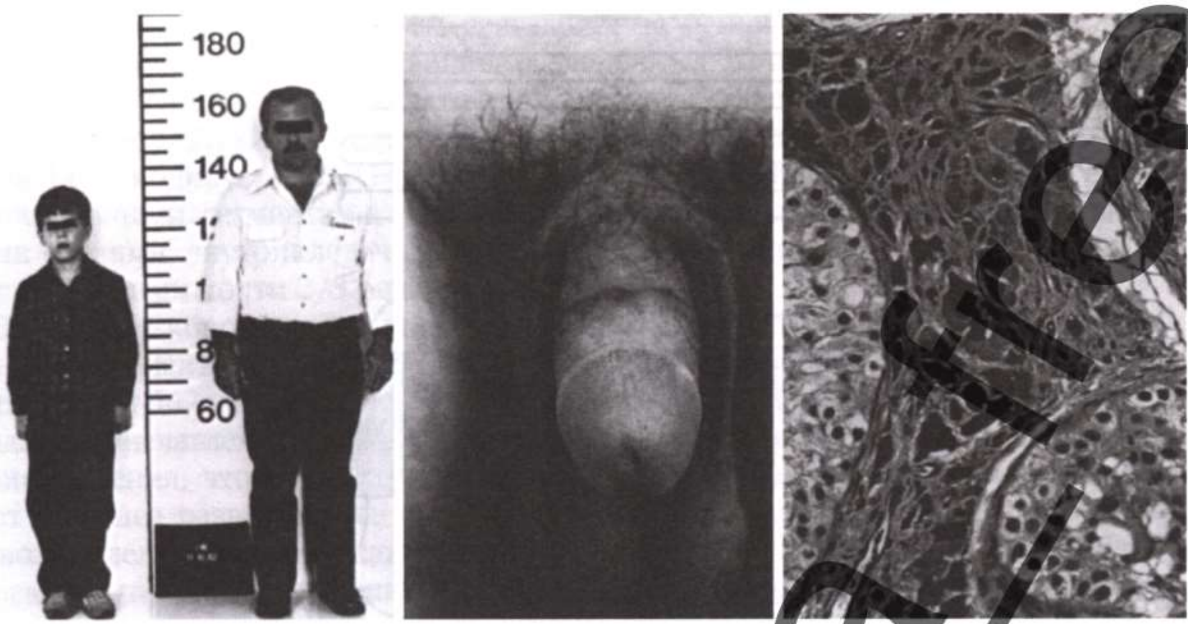


Рис. 3.62. *Слева*. Мальчик в возрасте 5,5 года и его отец в возрасте 28 лет с семейным тестотоксикозом. У мальчика отмечены признаки преждевременного полового созревания к 3 годам жизни. Его рост составлял 130,6 см (+4,8 стандартного отклонения), костный возраст соответствовал 12,5 года. Уровень тестостерона в плазме крови составлял 267 нг/дл, дигидротестостерона — 46 нг/дл, дегидроэпиандростерона сульфата — 23 мкг/дл. Выявлено низкое содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в плазме крови, ни один из этих показателей не повысился после лечения. Не удалось показать пульсовый характер секреции лютеинизирующего гормона. Лечение дезлорелином[P], агонистом гонадотропин-рилизинг-гормона, не оказало эффекта. У отца началось половое созревание к 3 годам, и он достиг финального роста 162,6 см в начале подросткового возраста. Уровень тестостерона в плазме крови составил 294 нг/дл, лютеинизирующего гормона — 0,5 нг/мл (LER-960), фолликулостимулирующего гормона — 0,5 нг/мл (LER-869). У отца был отмечен ответ лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов взрослого типа на гонадотропин-рилизинг-гормон, уровень лютеинизирующего гормона вырос до 7,5 нг/мл, а фолликулостимулирующего гормона — до 2 нг/мл. По крайней мере, у 28 членов семьи мужского пола присутствовало это состояние на протяжении 9 поколений. Для перевода значений дигидротестостерона в нмоль/л цифру следует умножить на 0,03467. Для других переводов в МЕ см. рис. 3.19 и 3.20. *По центру*. Внешние половые органы мальчика в возрасте 5,5 года. Размеры пениса 12×2,8 см, размеры правого яичка 4×2 см, левого яичка — 3,5×2,5 см. *Справа*. В яичках мальчика выявлено созревание клеток Лейдига при отсутствии кристаллов Рейнке и сперматогенеза (трихромное окрашивание по Мэллори)

Лечение агонистом ГнРГ не приводит к подавлению функций яичек или их созреванию в начальной фазе [720]. В конце детского возраста или в начале подросткового периода появляется способность к оплодотворению, отмечают характер секреции ЛГ и ответ на введение ГнРГ, соответствующие взрослому возрасту [725]. Картина вторичного ГнРГ-зависимого ППС может накладываться на наличие тестотоксикоза. У некоторых взрослых нарушение сперматогенеза ассоциируется с повышением концентрации ФСГ в плазме крови. Тестотоксикоз может возникать спорадически, вероятно, как последствие герминативной мутации или даже постзиготной, но обычно это состояние наследуется как аутосомно-доминантное, ограниченное полом. Сообщают о развитии этого состояния в семье у 9 поколений мужчин, при этом у женщин-носителей этого признака симптомов не было, поскольку конституциональная активация рецептора ЛГ в яичниках не вызывает неблагоприятных эффектов [728].

Причиной тестотоксикоза бывают гетерогенные активирующие мутации гетеротримерного Gs-белок-связанного рецептора ЛГ/ХГЧ, которые совместно направляют сигнал ЛГ/ХГЧ на основной эффектор — аденилатциклазу [733] (рис. 3.63). Рецептор ЛГ в организме человека при клонировании представляет собой гликопротеин массой 80–90 кДа, который относится к подсемейству семиспиральных трансмембранных G-белок-связанных рецепторов. Ген локализуется в хромосоме 2p21 (там же, где и

https://t.me/medicina_free

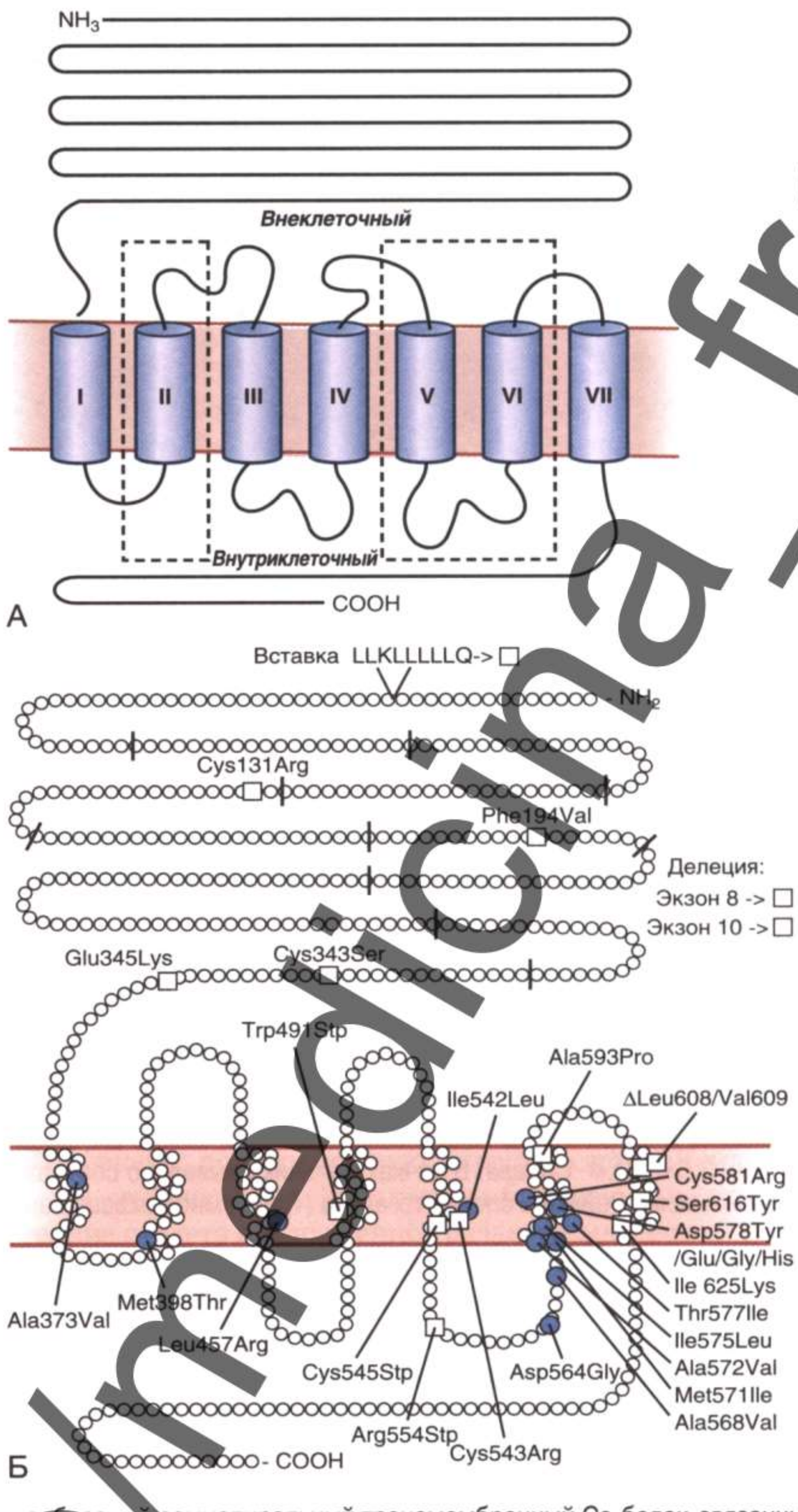


Рис. 3.63. А — волнообразный семиспиральный трансмембранный Gs-белок-связанный рецептор человеческого лютеинизирующего гормона / хорионического гонадотропина человека с его большим внеклеточным доменом и внутриклеточным доменом. Семь спиральных трансмембранных доменов указаны римскими цифрами. Б — мутации в белке рецептора лютеинизирующего гормона показаны на схематической структуре рецептора, указана локализация инактивирующих (*пустые квадраты*) и активирующих (*синие квадраты*) мутаций в рецепторе лютеинизирующего гормона человека. Обратите внимание на кластер мутаций в шестой трансмембранной спирали и третьей цитоплазматической петле. Мутация Asx578Gly — наиболее частая мутация активации. *Короткие линии* в цепочке аминокислот разделяют 11 экзонов. [А — перерисовано из Yano K., Kohn L.D., Saji M. et al. A case of male limited precocious puberty caused by a point mutation in the second transmembrane domain of the luteinizing hormone choriogonadotropin receptor gene // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. Vol. 220. P. 1036–1042; Б — из Themmen A.P.N., Huhtaniemi I.T. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. P. 551–583]

https://t.me/medicina_free

рецептор ФСГ), его длительность составляет по меньшей мере 70 тыс. нуклеотидных оснований, он содержит 11 экзонов, разделенных 10 интронами. Крупный гликозилированный N-концевой внеклеточный гормон, связывающий домен 701-аминокислоты рецептора ЛГ/ХГЧ, кодируется экзонами 1–10. Единственный экзон — крупный экзон 11 — кодирует весь G-белок-связанный трансмембранный домен с его семью α-спиральными сегментами, соединенными чередующимися вне- и внутриклеточными петлями, внутриклеточным доменом и тремя нетранслированными участками, составляющими почти 2/3 рецептора [727].

Описано 14 конститутивных активирующих гетерозиготных миссенс-мутаций более чем у 60 пациентов [733] (см. рис. 3.63). 9 мутаций располагались между остатками аминокислот 542 и 581, что позволяет предполагать наличие «горячей точки мутации». Создается впечатление об ограниченном наборе мутаций у мальчиков американского происхождения, что соответствует эффекту основателя. В европейских семьях отмечают большее разнообразие мутаций. Модель трансмембранного домена рецептора позволяет делать новые предположения относительно структурных и функциональных эффектов этих активирующих мутаций [731]. Трансфицированные культуральные клетки, содержащие такие мутации, характеризуются повышенным базальным синтезом цАМФ при отсутствии агонистов, что соответствует конститутивным активирующим мутациям [732]. Предполагают наличие различных конформационных изменений рецептора ЛГ, которые ведут к его конститутивной активации. Инактивирующие мутации рецептора ЛГ/ХГЧ и их клинические последствия освещены ранее в данной главе.

Несмотря на то обстоятельство, что у мальчиков с таким поражением не отмечают подавления секреции тестостерона в ответ на длительное применение агониста ГнРГ, по некоторым данным, описано снижение секреции тестостерона, скорости роста и созревания костной ткани, а также агрессивности и гиперактивности поведения при применении перорального медроксипрогестерона (Медроксипрогестерона ацетата*) [720] (табл. 3.38).

Таблица 3.38. Лекарственная терапия при преждевременном половом созревании

Заболевание	Лечение	Действие и обоснование
ГнРГ-зависимое		
Истинное или центральное ППС	Агонисты ГнРГ	Снижение чувствительности гонадотропоцитов, блокирует действие эндогенного ГнРГ
ГнРГ-независимое		
Неполное ППС		
Девочки		
Автономные кисты яичников	Медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат*)	Ингибирование образования стероидов в яичниках, регрессия кист (ингибирование высвобождения ФСГ)
Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта	Медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат*)*	Ингибирование образования стероидов в яичниках, регрессия кист (ингибирование высвобождения ФСГ)
	Ингибитор ароматазы III поколения (например, летрозол)	Ингибирование ароматазы Р450, блокирование синтеза эстрогенов
Мальчики		
Семейный тестотоксикоз	Кетоконазол*	Ингибирование CYP17 (главным образом 17,20-лиазной активности)
	Флутамид или бикалутамид и летрозол или анастрозол	Антиандроген. Ингибирование ароматазы, блокирование синтеза эстрогенов
	Медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат*)*	Ингибирование образования стероидных гормонов в яичках

* При развитии истинного ППС можно добавить агонист ЛГРГ.

Примечания. CYP17 — цитохром Р450 17α-гидроксилаза/17,20-лиаза.

Приведено с изменениями из Grumbach M.M., Kaplan S.L. Recent advances in the diagnosis and management of sexual precocity // Acta. Paediatr. Jpn. 1988. Vol. 30 (Suppl.). P. 155–175.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Кетоконазол — активное при приеме внутрь производное замещенного имидазола, подавляет биосинтез в гонадах и надпочечниках путем ингибирования фермента CYP17, который регулирует 17-гидроксилирование и разрезание (17,20-лиаза) 17α-гидроксипрегненолона (Δ5-17P) до ДГЭА. При применении препарата в дозе, подходящей для лечения тестотоксикоза (200 мг каждые 8–12 ч внутрь [734]), препарат обеспечивает легкое преходящее снижение секреции кортизола и препятствует связыванию тестостерона с TeBG. Вторичное ППС возможно при увеличении костного возраста или при достижении пубертатных значений (обычно >11,5 года), когда возможно добавление агониста ГнРГ [734]. Кетоконазол может вызывать повреждение печени, которое обычно носит легкий и обратимый характер, но иногда развивается тяжелая гепатотоксичность. Обратимое повреждение почек, сыпь и интерстициальная пневмония описаны у пациента, у которого показана хорошая переносимость препарата в меньших дозах, что указывает на дозозависимость эффекта. Тем не менее у 5 пациентов, получавших кетоконазол, не было отмечено побочных явлений, за исключением 1 случая легкого и преходящего повышения активности ферментов печени. У этих пациентов вовремя началось истинное половое созревание, был достигнут взрослый рост, практически идентичный целевому (среднее увеличение на 8 см по сравнению с изначально прогнозируемым ростом), что указывает на значительный благоприятный эффект такой терапии при этом состоянии [735, 736].

Спиронолактон, обладающий антиандрогенными (и антиминералокортикоидными) свойствами в комбинации с тестолактоном®, ингибитором ароматазы (CYP19), ключевым ферментом, который обеспечивает конверсию андрогенов в эстрогены, также используют для лечения тестотоксикоза [737]. Добавление агониста ГнРГ способствует супрессии секреции гонадотропинов гипофиза и развития вторичной формы ППС, которая может вновь прогрессировать в дальнейшем [731]. Более мощные нестероидные антиандрогены (например, флутамид, нилутамид) и ингибиторы ароматазы (например, летрозол) подавляют скорость созревания скелета и линейный рост путем снижения синтеза эстрадиола, что может оказывать более выраженный терапевтический эффект [133, 134]. Комбинация бикалутамида и анастрозола предложена в качестве альтернативного подхода [738]. В табл. 3.38 перечислены различные препараты, используемые для лечения тестотоксикоза. В настоящее время неясно, какие из этих препаратов или какие комбинации препаратов будут эффективны и безопасны для долгосрочной терапии.

В исследовании случая у ранее не получавшего лечение мальчика с тестотоксикозом (при ГнРГ-независимом ППС) отмечены ожидаемый характер скорости роста и раннее его прекращение, рост во взрослом возрасте составил 174 см, что соответствует целевому диапазону роста (171,5–188,5 см) и указывает на критическое значение индивидуального подхода к мальчикам с такими заболеваниями при оценке необходимости излечения до достижения максимального роста [737].

При наблюдении за состоянием мальчиков с тестотоксикозом было показано повышение риска развития семиномы во взрослом возрасте и аденомы из клеток Лейдига в старшем детском возрасте [695, 739]. У 1 мальчика с тестотоксикозом отмечено развитие нодулярной гиперплазии клеток Лейдига в возрасте 10 лет [740]. Эти случаи подтверждают наличие взаимосвязи между активирующей мутацией гена, кодирующего ЛГ-рецептор, и развитием опухоли из клеток Лейдига [741].

ППС, не зависящее от уровня гонадотропинов, и ПГП типа 1А. Мутация гена $G_s\alpha$ может приводить к активации или инактивации аденилатциклазы [742]. Был показан случай классического ПГП типа 1А у 2 мальчиков в грудном возрасте. Это заболевание характеризуется резистентностью к гормонам, действие которых происходит при участии цАМФ, развитием признаков ППС с гормональными проявлениями, характерными для тестотоксикоза (так называемое гонадотропин-независимое ППС), приблизительно в возрасте 24 мес. Поскольку остаток аланина обычно сохраняется во

https://t.me/medicina_free

всех гетеротримерных G-белках, у обоих пациентов выявлена уникальная мутация Ala366Ser в одном аллеле гена $G_s\alpha$. ПГП типа 1А вызывается значительным разнообразием инактивирующих мутаций в гене $G_s\alpha$, что приводит к снижению активности $G_s\alpha$ приблизительно на 50%, по данным анализов функций.

Парадоксальный характер мутации $G_s\alpha$, которая вызывает как инактивацию ПГП, так и конститутивную активацию с развитием тестотоксикоза, объяснили результаты исследования *in vitro*. В отличие от других активирующих мутаций $G_s\alpha$, при которых происходят ингибирование врожденной ГТФазной активности этой мутации и снижение частоты гидролиза ГТФ с образованием ГДФ, мутация у этих мальчиков вызвала ускоренную диссоциацию ГДФ при температуре 33 °С в трансфицированных клетках Лейдига, однако зарегистрирована быстрая их деградация при температуре 37 °С в линии клеток лимфомы и при температуре 33 и 37 °С в фибробластах кожи, трансфицированных по данной мутации. Эти наблюдения позволяют объяснить клинические последствия повышения активности $G_s\alpha$ в яичках, которые на 3–5 °С холоднее по сравнению с общей температурой тела, а также тканеспецифичность и температурную зависимость данной мутации. У матери одного из пациентов была выявлена мозаичная мутация $G_s\alpha$, у другого мальчика вероятно наличие герминативной мутации.

Девочки. ГнРГ-независимое ППС у девочек (см. табл. 3.25) вызвано автономной секрецией эстрогена кистой или опухолью яичника, либо опухолью надпочечника, либо непреднамеренным применением эстрогенов. У девочек с тератомой или тератокарциномой (либо герминативной опухолью ЦНС), у которых происходит секреция ХГЧ, было выявлено ППС, вызванное одновременной секрецией эстрогенов опухолью, при этом не отмечено изолированного действия ХГЧ; у этих девочек также могла возникать галакторея, особенно при сопутствующей секреции хорионического соматомаммотропина или хорионического плацентарного лактогена.

Автономные кисты овариальных фолликулов. Наиболее распространенное среди секретирующих эстрогены массивных образований яичников в детском возрасте и причина ППС со стороны яичников — фолликулярная киста [743]. Антральные фолликулы диаметром до 8 мм часто выявляют в яичниках здоровых девочек в препубертатном периоде, они могут присутствовать у плода в III триместре и у новорожденных [744]. Кисты способны спонтанно появляться и регрессировать. Более крупные фолликулярные кисты могут быть выявлены в связи с наличием объемных образований брюшной полости или болей в брюшной полости, особенно после торсии или при случайном выявлении в ходе УЗИ органов таза, проводимом по другим показаниям. В некоторых случаях антральные фолликулы секретируют эстроген и могут формировать большие массы, также фолликулярные кисты могут подвергаться обратному развитию и вызывать повторное появление признаков ППС и ациклические кровотечения из влагалища. Увеличение антральных фолликулов или кист происходит при преждевременном телархе, ППС, в том числе транзиторном или неполном. У некоторых пациенток с фолликулярными кистами яичников транзиторное или рецидивирующее ППС не зависит от ГнРГ (рис. 3.64). Концентрация эстрадиола варьирует и обычно коррелирует с изменениями размеров фолликулярной кисты или кист, по данным мониторинга с использованием УЗИ органов таза, и может возрастать до уровней, соответствующих таковым при гранулезоклеточных опухолях, хотя значения также могут соответствовать нормальному пубертатному периоду.

У этих детей не отмечают повышение содержания маркеров гранулезоклеточной опухоли в плазме крови, таких как АМГ или ингибин [745]. Концентрация ЛГ подавляется, пульсовая секреция ЛГ, свойственная для пубертатного периода, отсутствует, и повышение ЛГ, индуцированного введением ГнРГ, соответствует препубертатному уровню. Конститутивная активирующая мутация ФСГ-рецептора не описана у женщин, однако в третьей внутриклеточной петле ФСГ-рецептора у мужчины после гипофизэктомии была выявлена гетерозиготная мутация Asp567Gly. У этого пациента, несмотря на дефицит гонадотропина, сохранялась способность к оплодотворению, и

https://t.me/medicina_free

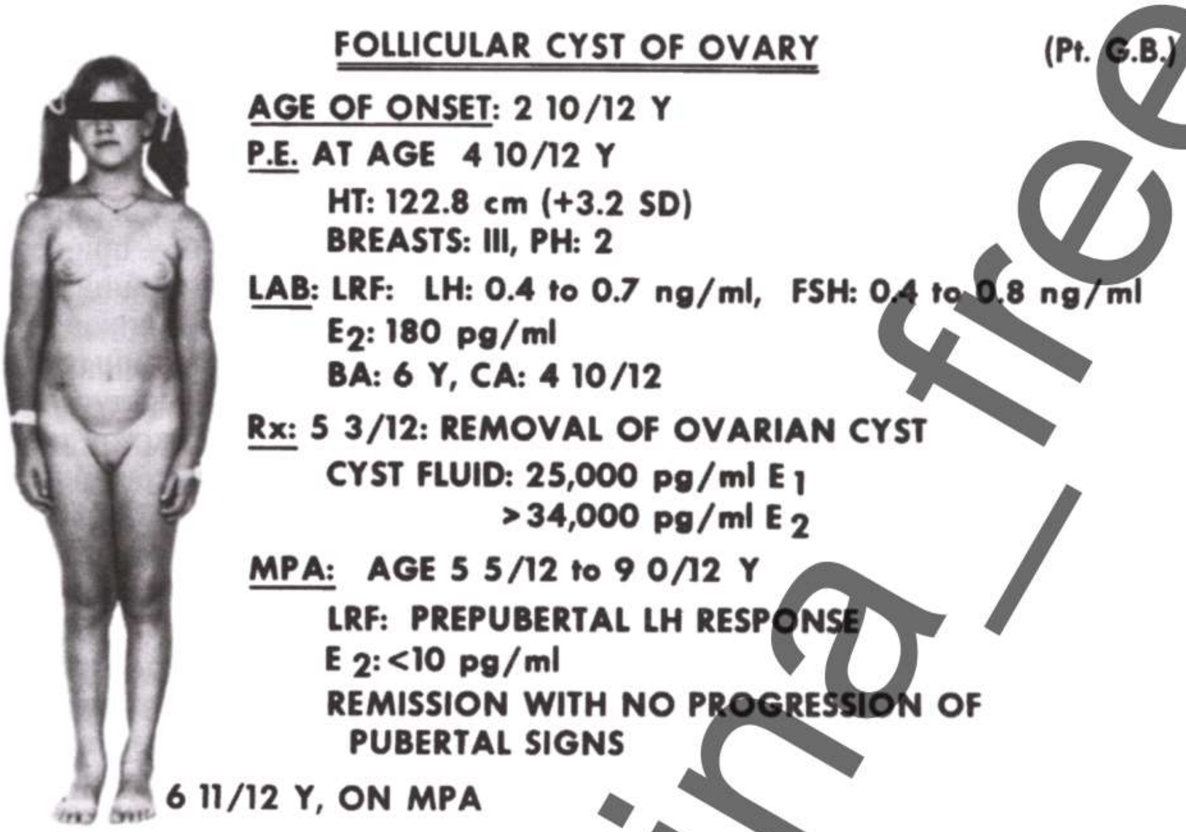


Рис. 3.64. Девочка в возрасте 4 лет и 10 мес с рецидивирующими автономными фолликулярными кистами яичников. Для перевода в единицы МЕ см. рис. 3.19. BA — костный возраст; CA — хронологический возраст; E_2 — эстрадиол; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ЛРФ — лютеинизирующий гормон-рилизинг-фактор; МПА — медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат♠); P.E. — физикальное обследование; Rx — лечение. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pathogenesis of sexual precocity // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 620–660]

яички были нормального размера [733]. Соответственно заслуживает внимания вероятность того, что у некоторых девочек с рецидивирующими кистами яичников присутствует активирующая мутация рецептора ФСГ. Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта может привести к формированию рецидивирующих кист яичника, даже при изначальном отсутствии других проявлений этого заболевания в связи с соматическими активирующими мутациями гена, кодирующего α-субъединицу гетеротримерного белка G_s. Лютеинизация фолликулярных кист может быть связана с незначительным повышением и нарастающей пульсовой секрецией ФСГ в плазме крови. Наличие кист яичника и ППС ассоциировались с синдромом ломкой X-хромосомы у девочек [746].

Эстрадиол-секретирующие кисты яичников выявляют у недоношенных детей (до 30 нед беременности). Их наличие ассоциируется с отеком больших половых губ, в некоторых случаях с отеком нижней части передней брюшной стенки [747]. У этих пациенток ответ со стороны ЛГ и ФСГ на введение ГнРГ позволяет предполагать наличие ГнРГ-зависимости, а лечение медроксипрогестероном (Медроксипрогестерона ацетатом♠) ассоциируется с регрессией кист. Сообщают о случае массивного отека яичников, ассоциированного с формированием овариальных кист у 6-месячного ребенка с развитием молочной железы и лобкового оволосения [748].

Агонисты ГнРГ оказывают благоприятное действие при лечении овариальных фолликулярных кист, ассоциированных с ППС (при ГнРГ-независимом ППС), но не при так называемых автономных кистах. Вместе с тем автономно функционирующие овариальные фолликулярные кисты, как рецидивирующие, так и проявляющиеся однократно, часто отвечают на пероральное применение медроксипрогестерона (Медроксипрогестерона ацетата♠), который, как предполагают, может предотвращать

https://t.me/medicina_free

развитие рецидивов и ускорять инволюцию фолликулярных кист [748], а также снижать риск перекрута. Другим потенциальным подходом к лечению может служить использование мощного ингибитора ароматазы, например летрозола, для снижения секреции эстрадиола. Такой подход успешно использовали у девочек, у которых единственным признаком синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта было наличие автономных кист яичника [749]. Показания к хирургическому вмешательству отмечают редко. При наличии крупной или устойчивой к терапии кисты возможно ее уменьшение путем пункции при лапароскопии, оценку размера кисты можно регулярно проводить с помощью УЗИ органов таза.

Опухоли яичников — наиболее часто встречаемые опухоли у девочек [750, 751], которые составляют около 1% общего числа опухолей у девочек младше 17 лет, но редко встречаются в препубертатном периоде. Чаще всего они бывают доброкачественными, по данным большинства наблюдений [752], однако при обращении в узкоспециализированный центр может быть выявлен злокачественный характер большинства опухолей [753]. Опухоли яичников преимущественно развиваются из герминативных клеток или стромальных клеток зародышевых тяжей в детском возрасте, при этом менее 20% имеют эпителиальное происхождение, в то время как у взрослых большинство таких опухолей именно эпителиальные [754]. При раннем выявлении при большинстве опухолей яичника у детей возможно эффективное лечение — в отличие от рака яичника у взрослых женщин. У большинства девочек отмечают боль или объемное образование брюшной полости. Опухоли размером менее 5 см на момент диагноза с большей вероятностью бывают незлокачественными, а размеры больше 10 см указывают на повышение вероятности малигнизации [743, 755]. УЗИ помогает оценить состояние опухоли, но обычно не позволяет установить правильный гистологический диагноз. Успешность использования опухолевых маркеров для диагностики варьирует в зависимости от причины. Так, например, в одной серии наблюдений наличие кистозных тератом привело к повышению уровня лактатдегидрогеназы и возрастанию скорости оседания эритроцитов. Незрелые тератомы синтезировали повышенное количество лактатдегидрогеназы, α-фетопротеина и ракового антигена 125 (CA125). Для гранулезоклеточных опухолей характерно повышение уровня половых стероидных гормонов (эстрадиола, тестостерона [753] или обоих) [756].

Гранулезоклеточные опухоли яичника встречаются в детском возрасте редко, хотя текальные опухоли распространены еще меньше [757]. Поскольку большинство этих опухолей синтезирует эстрогены, у девочек с развитием данного состояния в наиболее молодом возрасте формируется неполное изосексуальное ППС. Характерные гистологические признаки гранулезоклеточных опухолей в детском возрасте включают узловое строение, формирование фолликулов, избыточное образование интерстициальной и интрафолликулярной жидкостей, богатых кислыми мукополисахаридами, хаотично расположенные микрокисты, некроз отдельных клеток и высокую активность митоза (в среднем 11 фигур митоза на 10 высокомощных полей). Размер может варьировать от 2,5 до 25 см, средний диаметр составляет 12 см. Интерстициальная слизистая жидкость состоит преимущественно из гиалуроновой кислоты. Прогноз благоприятный, смертность составляет около 3%, однако задержка развития приводит к выраженным осложнениям. В одной из серий наблюдений у девочек с ППС при правильно установленном диагнозе не отмечали внутрибрюшинного распространения опухоли, болезнь характеризовалась стадией IA, согласно классификации Международной федерации акушеров и гинекологов. В то же время у девочек с симптомами острого живота в 50% случаев встречается внутрибрюшное распространение опухоли, и выявлено два рецидива после проведения хирургического вмешательства. При установлении диагноза после начала нормального полового созревания у некоторых девочек развивается вирилизация или возникают симптомы со стороны брюшной полости, у 80% отмечают внутрибрюшное распространение, а у 30% — рецидивирующее заболевание со стадии IIC по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов.

https://t.me/medicina_free

Приблизительно 80% гранулезоклеточных опухолей могут пальпироваться при бимануальном обследовании, в то же время менее 5% из них бывают двусторонними или характеризуются злокачественным клиническим течением. Концентрация эстрадиола в плазме крови может возрастать до высокого уровня, и обычно отмечают подавление сывороточных концентраций ФСГ и ЛГ. АМГ и ингибин представляют собой чувствительные маркеры опухоли и используются для скрининга на наличие метастазов, особенно в случае повышения их содержания на момент установления диагноза [758]. Повышение концентрации эстрадиола у пациентки с поражением в возрасте моложе 9 лет или патологическим повышением концентрации АМГ или ингибина в плазме крови в любом возрасте указывает на наличие рецидивов или метастазов.

В некоторых случаях гонадобластомы в гонадах-стреках, редкие липоидные опухоли, цистаденомы и рак яичников характеризуются способностью синтезировать эстрогены, андрогены или оба вида гормонов. Даже после успешной резекции опухоли, секретирующей половые стероидные гормоны, у ребенка остается повышенный риск развития вторичного ППС в будущем. Опухоли половых желез, состоящие из герминативных клеток и стромальных клеток эмбриональных тяжей, отличаются от гонадобластомы. Они могут носить доброкачественный или злокачественный характер, при этом отмечено, что опухоли из клеток Сертоли–Лейдига характеризуются наиболее агрессивным течением [759]. Исследование α-фетопротеина и других опухолевых маркеров помогает установить диагноз.

Синдром Пейтца–Егерса — аутосомно-доминантное заболевание, обычно вызвано мутациями в гене, локализованном на участке хромосомы 9p13.3, который кодирует серин/треонин протеинкиназу, STK11, что приводит к гаплонедостаточности этого нового гена, подавляющего опухоль [760]. Это состояние характеризуется слизисто-кожной пигментацией губ, слизистых оболочек щек, пальцев рук и ног, формированием гамартоматозного полипоза желудочно-кишечного тракта и предрасположенностью к злокачественным новообразованиям.

Это состояние ассоциируется с развитием редких опухолей из зародышевых тяжей с кольцевидными канальцами как у мальчиков, так и у девочек. Секреция эстрогенов опухолью может привести к феминизации у девочек и неполному ППС у мальчиков. Реже у пациентов с синдромом Пейтца–Егерса выявляют феминизирующие опухоли из клеток Сертоли–Лейдига. Редкие феминизирующие крупноклеточные кальцифицирующие опухоли яичек из клеток Сертоли проявляются гинекомастией у мальчиков и выявляются при синдроме Пейтца–Егерса и наличии комплекса Карни, последние наиболее часто вызваны мутациями *PRKAR1A* — гена, кодирующего регуляторную субъединицу 1-го типа протеинкиназы А.

Опухоли из стромальных клеток зародышевых тяжей, образующиеся из целомического эпителия или мезенхимальных клеток половых желез эмбриона, состоят из гранулезных клеток, текальных клеток и клеток Лейдига и Сертоли. Секреция эстрогенов этими опухолями может вызывать развитие неполного изосексуального ППС у девочек, а секреция андрогенов — вирилизацию. Синтезируются ингибины А и В, а также АМГ, все они могут служить опухолевыми маркерами. Опухоли такого типа не ассоциированы с синдромом Пейтца–Егерса, в 25% случаев бывают злокачественными. При росте они могут достигать достаточно больших размеров, однако при ассоциации с синдромом Пейтца–Егерса опухоли часто небольшого размера и множественные, содержат кальцификаты [761].

Девочек с этим заболеванием следует регулярно обследовать на наличие опухолей половых желез с проведением УЗИ органов таза. Необходимо исключить синдром Пейтца–Егерса у мальчиков с необъяснимой гинекомастией, особенно в препубертатном возрасте.

Аденомы надпочечников. Опухоли коры надпочечников редко встречаются в детском возрасте (0,6% общего числа опухолей у детей и 0,3% всех злокачественных опухолей у детей), но большинство из них синтезирует стероидные гормоны, в

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

то время как опухолям у взрослых обычно это несвойственно. Медиана возраста установления диагноза составляет 4 года, но 41% этих опухолей проявляется в возрасте до 2 лет, 71% — в возрасте до 5 лет. В большинстве случаев опухоли вызывают вирилизацию или развитие синдрома Кушинга, однако опухоли надпочечников могут синтезировать как эстрогены, так и андрогены, и вызывать ППС у девочек или гинекомастию у мальчиков. В одном случае аденома надпочечника, выявленная у 7-летней девочки, экспрессировала ген ароматазы. Это указывает на то обстоятельство, что опухоль может непосредственно вырабатывать эстрогены [762] до уровня 145 пг/мл, что соответствует диапазону, характерному для рака надпочечников.

МАЛЬЧИКИ И ДЕВОЧКИ

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта диагностируют приблизительно у 2 раза чаще у девочек, чем у мальчиков. Он носит спорадический характер и вызван соматическими активирующими мутациями (цистеин или гистидин в Arg201) в 8-м экзоне гена (*GNAS1*), кодирующего α-субъединицу тримерного ГТФ-связывающего белка ($G_s\alpha$), который стимулирует аденилатциклазу [763, 764]. Это приводит к независимой от конститутивного лиганда активации клеточной функции при мозаичном распределении, что ведет к вовлечению внутренних органов различной вариабельности и различной степени тяжести [429]. Это состояние характеризуется триадой, включающей гиперпигментированные пятна неправильной формы (пятна цвета «кофе с молоком» по типу «берега Майна»), медленно прогрессирующее поражение костей, полиостозную фиброзную дисплазию, при которой могут страдать любые кости, а также часто ассоциируется с асимметрией лица и гиперостозным основанием черепа, причем чаще у девочек с развитием ГнРГ-независимого ППС (рис. 3.65 и табл. 3.39). Для предположения о наличии этого диагноза необходимо подтвердить по меньшей мере два из упомянутых проявлений.

При автономной гиперфункции наиболее часто вовлекаются яичники, однако могут страдать и другие эндокринные органы, например щитовидная железа (нодулярная гиперплазия с тиреотоксикозом или, возможно, с эутиреоидным состоянием), надпочечники (множественные гиперпластические узлы с развитием синдрома Кушинга в неонатальном периоде, что может сопровождаться надпочечниковой недостаточностью) [765], гипофиз (гиперплазия гипофиза или маммосоматотропоцитов с развитием гигантизма, акромегалии и гиперпролактинемии) и паращитовидная железа (аденома или гиперплазия с развитием гиперпаратиреоза) [766, 767]. Гипофосфатемический рахит с резистентностью к витамину D или остеомаляция развиваются либо вследствие чрезмерного образования фосфатурического фактора, фосфатонина, вырабатываемого очагами в костях, либо при врожденной патологии почек, которая приводит к избыточному образованию нефрогенного цАМФ в проксимальных канальцах и, как результат, к снижению реабсорбции фосфатов. Гепатоцеллюлярная дисфункция может развиваться в связи с экспрессией мутантного активирующего гена в гепатоцитах, что приводит к развитию желтухи, ассоциированной с гепатобилиарным поражением, а также к панкреатиту. Другим неэндокринным проявлением становится поражение сердца, и у этих пациентов повышен риск сердечной аритмии и внезапной смерти. Это спорадическое состояние, которое может носить как конкордантный, так и дискордантный характер у монозиготных близнецов.

Среди детей с наличием по меньшей мере одного из проявлений синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта у 24% присутствует классическая триада, у 33% — два признака, у 40% — только один классический признак. Мутация была выявлена в 46% анализов крови пациентов с классической триадой, но только у 21 и 8% пациентов с двумя или одним признаком соответственно. При возможности анализа пораженной ткани мутация выявлена более чем у 90% пациентов, вне зависимости от количества признаков. Мутация была обнаружена у 33% пациентов в 39 случаях изолированного перифе-

https://t.me/medicina_free

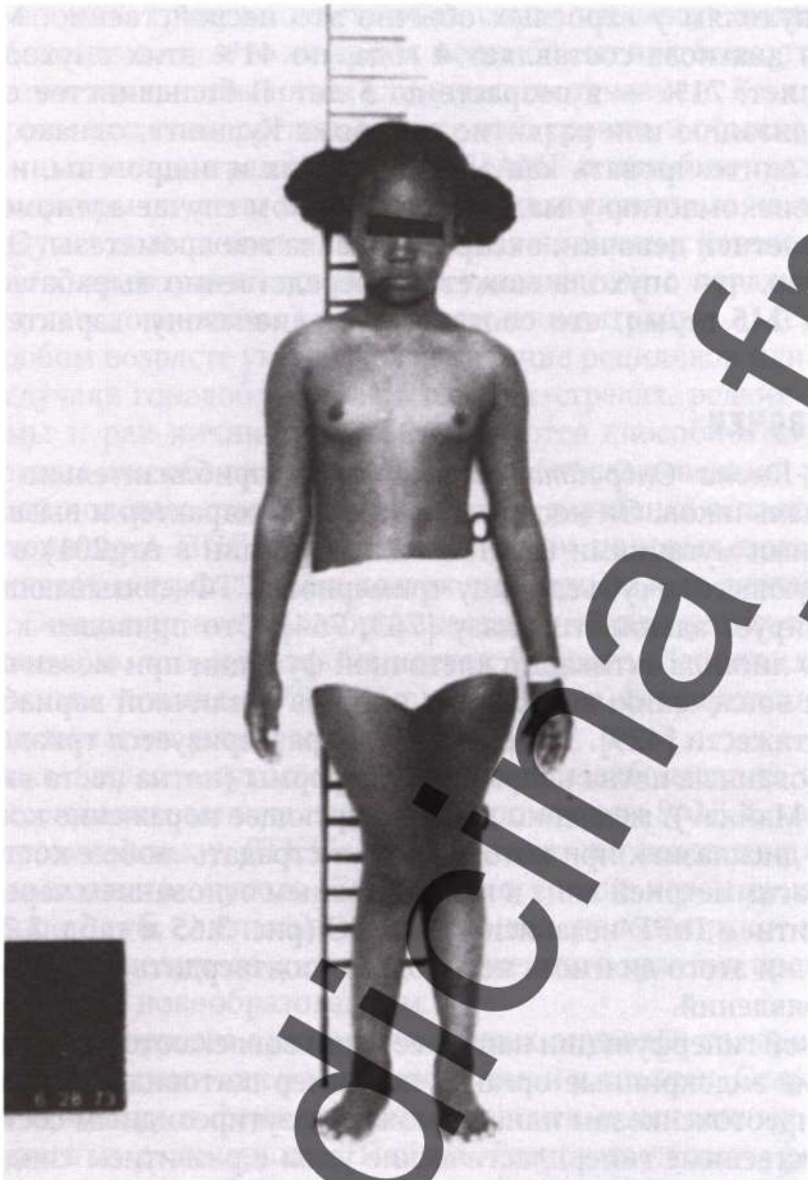


Рис. 3.65. Девочка в возрасте 7 лет и 4 мес с независящим от гонадотропин-рилизинг-гормона преждевременным половым созреванием, ассоциированным с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта. У этой девочки отмечено развитие молочных желез, начиная с грудного возраста, которое существенно прогрессировало приблизительно в возрасте 3 лет. Через 6 мес начались эпизоды рецидивирующего вагинального кровотечения. В возрасте 4–5 лет был отмечен рост волос на лобке. В возрасте 5,5 года костный возраст составил 6 лет и 11 мес; рост был на 1 стандартное отклонение выше среднего значения для данного возраста. К 6,5 года, когда девочка находилась под наблюдением в Университете Калифорнии Сан-Франциско, костный возраст достиг 9 лет, рост составил +1 стандартное отклонение от данного возраста. Молочные железы соответствовали 4-й стадии развития по Таннеру, а лобковое оволосение — 3-й стадии. Обширные несимметричные пятна цвета «кофе с молоком» покрывали правую сторону лица, левую нижнюю часть живота, бедер и обе ягодицы. При обследовании костей выявлено обширное вовлечение длинных костей с формированием типичной полиостозной фиброзной дисплазии, отмечены склероз дна передней черепной ямки и расширение диплоического пространства. У девочки возникло два патологических перелома вследствие формирования костных кист в правой верхней части бедра. Обратите внимание на деформацию костей. Концентрации эстрадиола в плазме крови соответствовали диапазону, характерному для пубертатного возраста. Присутствовал ответ лютеинизирующего гормона на гонадотропин-рилизинг-гормон, соответствующий пубертатному возрасту. Были показаны нормальные результаты исследования функций щитовидной железы, в том числе ответ тиреотропного гормона на введение тиреотропин-рилизинг-гормона, при этом антител к щитовидной железе не было. Лечение пероральным медроксипрогестероном (Медроксипрогестерона ацетатом*) позволило подавить менструальный цикл и привело к остановке полового созревания, но не замедлило созревания скелета. Окончательный рост составил 142 см (–2,5 SD). Отмечен регулярный менструальный цикл

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Таблица 3.39. Клинические проявления синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта по данным исследования 158 пациентов*

Проявление	Доля пациентов, %			Средний возраст на момент установления диагноза (годы) и диапазон	Комментарии
	Всего (*n*=158)	Мужчины (*n*=53)	Женщины (*n*=105)		
Фиброзная дисплазия	97	51	103	7,7 (0–52)	Более типично поражение нескольких костей
Пятна типа «кофе с молоком»	85	49	86	7,7 (0–52)	Различный размер и количество пятен, неправильные границы (по типу «берега реки Майн»)
ППС	52	8	74	4,9 (0,3–9)	Часто первое проявление
Акромегалия/гигантизм	27	20	22	14,8 (0,2–42)	17 из 26 пациентов с аденомой по данным МРТ/КТ
Гиперпролактинемия	15	9	14	16,0 (0,2–42)	23 из 42 пациентов с акромегалией с повышением уровня ПРЛ
Гипертиреоз	19	7	23	14,4 (0,5–37)	Часто присутствовал эутиреоидный зоб
Гиперкортицизм	5	4	5	4,4 (0,2–17)	Во всех случаях первичное поражение надпочечников
Миксомы конечностей	5	3	5	34 (17–50)	Миксомы конечностей
Остеосаркома	2	1	2	36 (34–37)	На участке фиброзной дисплазии, поражение не связано с предшествующей лучевой терапией
Рахит/остеомаляция	3	1	3	27,3 (8–52)	Отвечает на терапию препаратами фосфора и кальцитриолом
Патология сердца	11	8	9	(0,1–66)	Аритмия и хроническая сердечная недостаточность
Патология печени	10	6	10	1,9 (0,3–4)	Наиболее часто встречается желтуха новорожденных

* Обследование включало клиническое и биохимические исследования, также к числу редко описываемых проявлений относятся метаболический ацидоз, нефрокальциноз, задержка развития, гиперплазия вилочковой железы и селезенки, а также полипы толстой кишки.

Примечание. Приведено с изменениями из Ringel M.D., Schwindinger W.F., Levine M.A. Clinical implication of genetic defects in G proteins: the molecular basis of McCune–Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy // Medicine (Baltimore). 1996. Vol. 75. P. 171–184.

рического ППС. У пациентов с моностозной фиброзной дисплазией, изолированным периферическим ППС, неонатальным печеночным холестазом или классическим синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта отмечен один и тот же молекулярный дефект [768]. Хотя большинство случаев поражения эндокринных органов при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта не ассоциировалось с наследованием от того или другого родителя [769], показано, что наличие аденом гипофиза, секретирующих ГР, экспрессирующих транскрипты NESP55, наследуется моноаллельно от материнских аллелей, а не из экзона 1A отцовского аллеля. Мутация гена *GNAS1* с заменой аргинина на гистидин в положении 201 ассоциируется с выраженным преждевременным или усиленным телархе и ранним менархе [770, 771].

У большинства пациентов в грудном возрасте отмечали пигментированные участки кожи, которые обычно увеличиваются в размерах по мере роста туловища [772]. Эти пятна цвета «кофе с молоком» с нечеткими границами обычно не пересекают серединную линию, но иногда это возможно. Они часто расположены на той же стороне, что и основные участки повреждения костей, и характеризуются сегментированным распределением.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Очаги в корковом слое кости носят диспластический характер и представлены веретеновидными клетками с плохо организованной коллагеновой поддержкой. Они принимают форму изолированных кистозных участков с разреженностью по данным рентгенографии и часто приводят к формированию патологических переломов и прогрессирующей деформации (рис. 3.66). Сцинтиграфия с технецием представля-

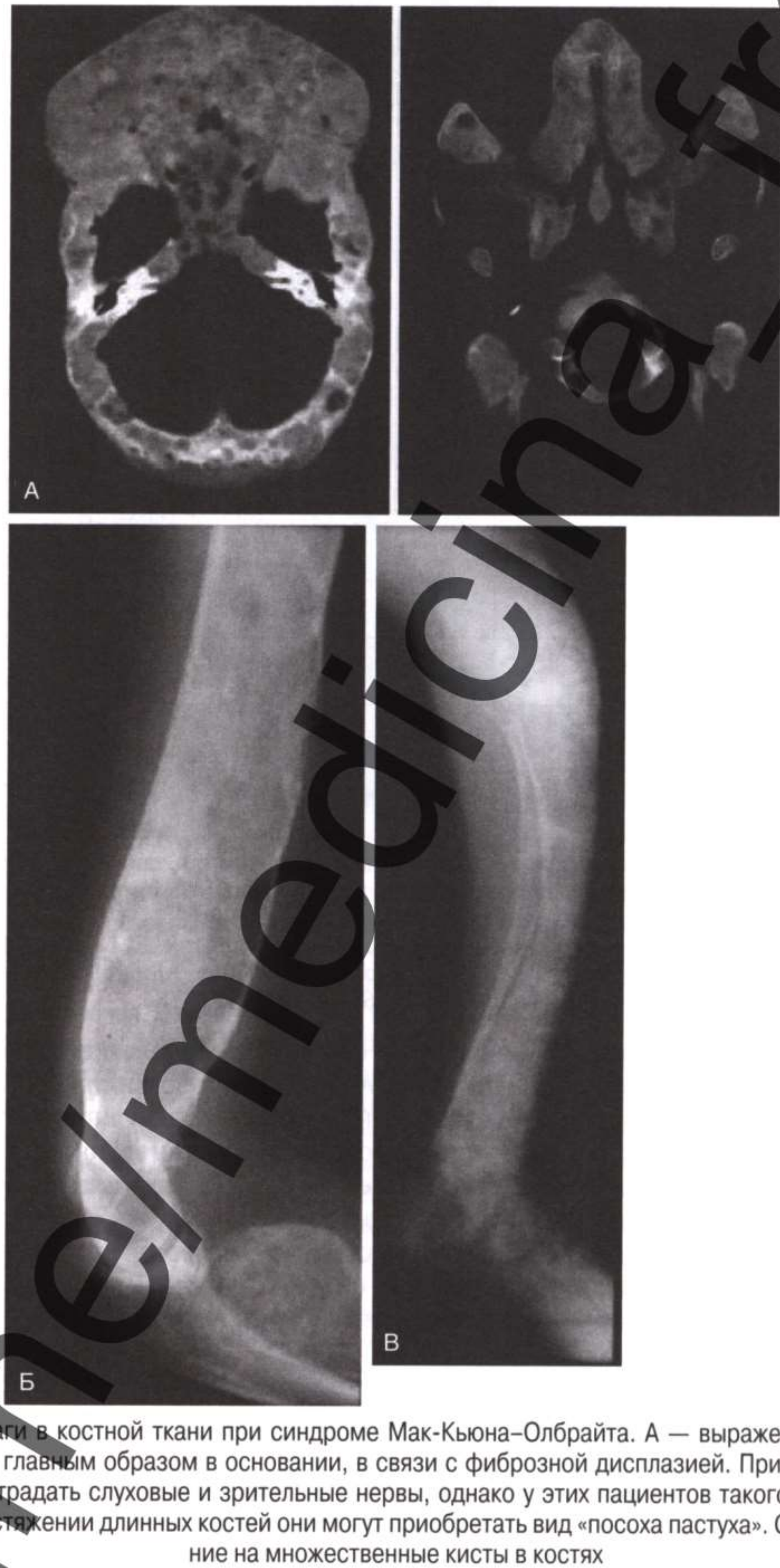
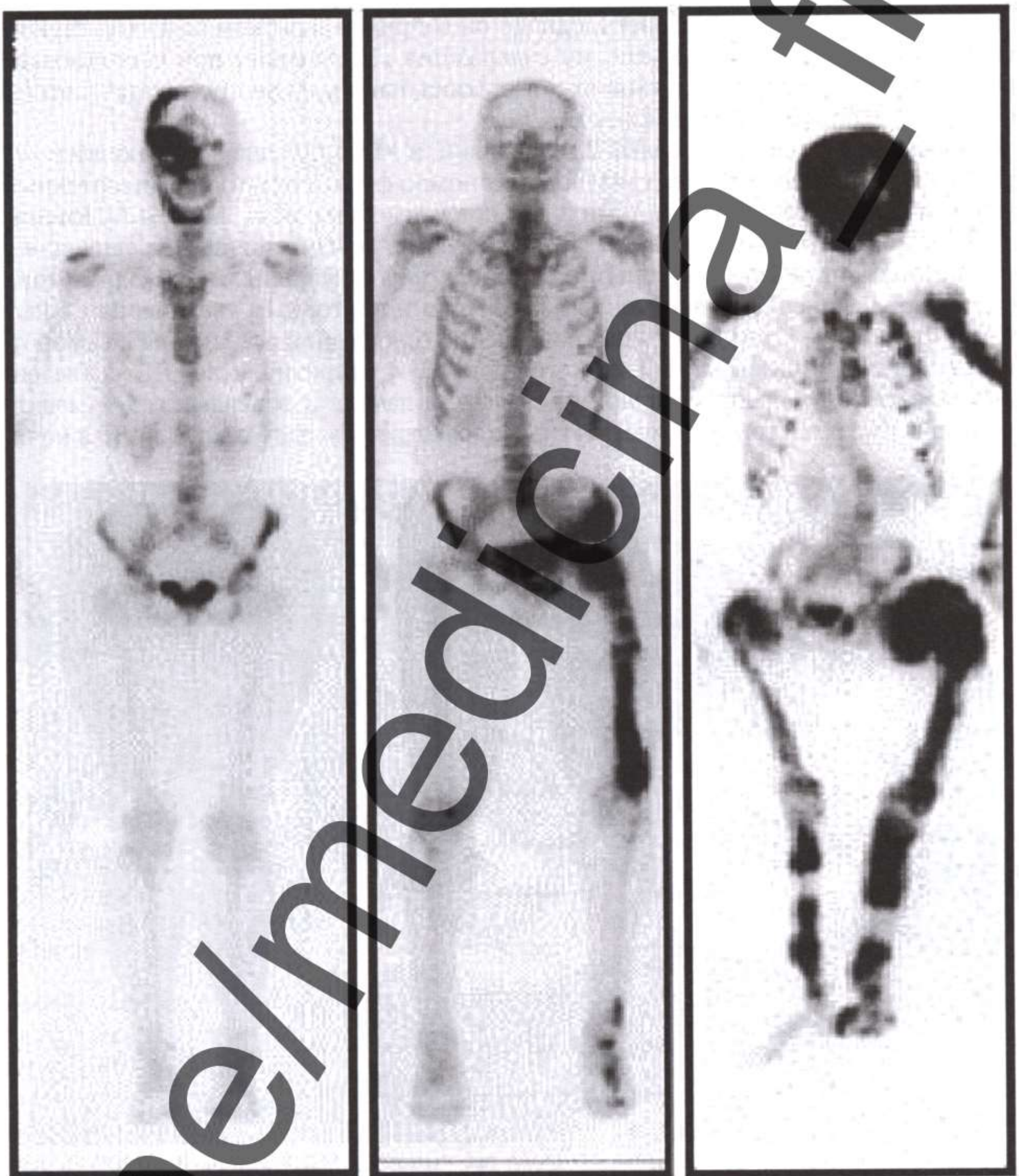


Рис. 3.66. Очаги в костной ткани при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта. А — выраженное утолщение костей черепа, главным образом в основании, в связи с фиброзной дисплазией. При сужении отверстия могут пострадать слуховые и зрительные нервы, однако у этих пациентов такого не произошло. Б и В — при растяжении длинных костей они могут приобретать вид «посоха пастуха». Обратите внимание на множественные кисты в костях

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ет собой наиболее чувствительный подход к определению очагов в костной ткани до их визуализации с помощью рентгенографии. В большинстве случаев переломы возникают в возрасте от 6 до 10 лет, их частота снижается в дальнейшем, и они наиболее распространены при наличии фосфатурии [773]. У пациентов, которые были направлены на консультацию в связи с фиброзной дисплазией кости одной или более локализаций, часто выявляют эндокринные и дерматологические проявления синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта, а также мутации *GNAS1*, так что обследование пациентов с фиброзными очагами в костях необходимо проводить с особой насто-



Г

Рис. 3.66. *Окончание*. Г — при сцинтиграфии костей выявлены области ремоделирования, которые имеют более светлую окраску — в зависимости от того, какая именно область поражена у конкретного пациента. Приведены примеры пациентов с преимущественным поражением краниофациальной области или конечностей либо обоих участков, а также осевого скелета. [Courtesy of Michael T. Collins, M.D., National Institutes of Health, Bethesda, MD, and Sandra Gorges, M.D., University of California, Davis, CA]

https://t.me/medicina_free

роженностью [774]. При вовлечении костей черепа возможно заклинивание или сдавление отверстий зрительных или слуховых нервов, что может привести к слепоте, глухоте, асимметрии лица и формированию птоза. Еще одно проявление синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта — асимметрия нижней челюсти. У 50% детей в одной из серий наблюдений зарегистрирована патология костной ткани к 8 годам [772]. До 30% случаев характеризуются наличием повышенного уровня ГР в сыворотке крови, что оказывает неблагоприятное влияние в отношении деформации костей черепа в зависимости от возраста начала заболевания. Аналоги соматостатина при этом состоянии характеризуются различной эффективностью. Возможен эффект при облучении гипоталамо-гипофизарной области, однако он сопряжен с риском развития саркомы в будущем. Контроль при повышении содержания ГР отмечают при использовании длительно действующих агонистов соматостатина, например пегвисоманта[℘], который часто, но не всегда оказывает эффект [775].

ППС часто начинается в первые 2 года жизни, и часто проявляется наличием менструальных кровотечений. Это связано с автономно функционирующими лютеинизирующими фолликулярными кистами яичников у девочек (табл. 3.40) [764]. Яичники не содержат желтого тела и часто характеризуются асимметричным увеличением в результате формирования крупных одиночных фолликулярных кист, для которых характерно увеличение со спонтанным регрессом и повторным увеличением в дальнейшем (рис. 3.67) [764]. Отмечают повышение содержания эстрадиола в сыворотке крови (иногда до чрезвычайно высокого уровня). И напротив, ответ ЛГ на введение ГнРГ соответствует препубертатному возрасту, в начале и в первые годы развития заболевания не регистрируют пубертатный характер пульсовой секреции ЛГ в ночное

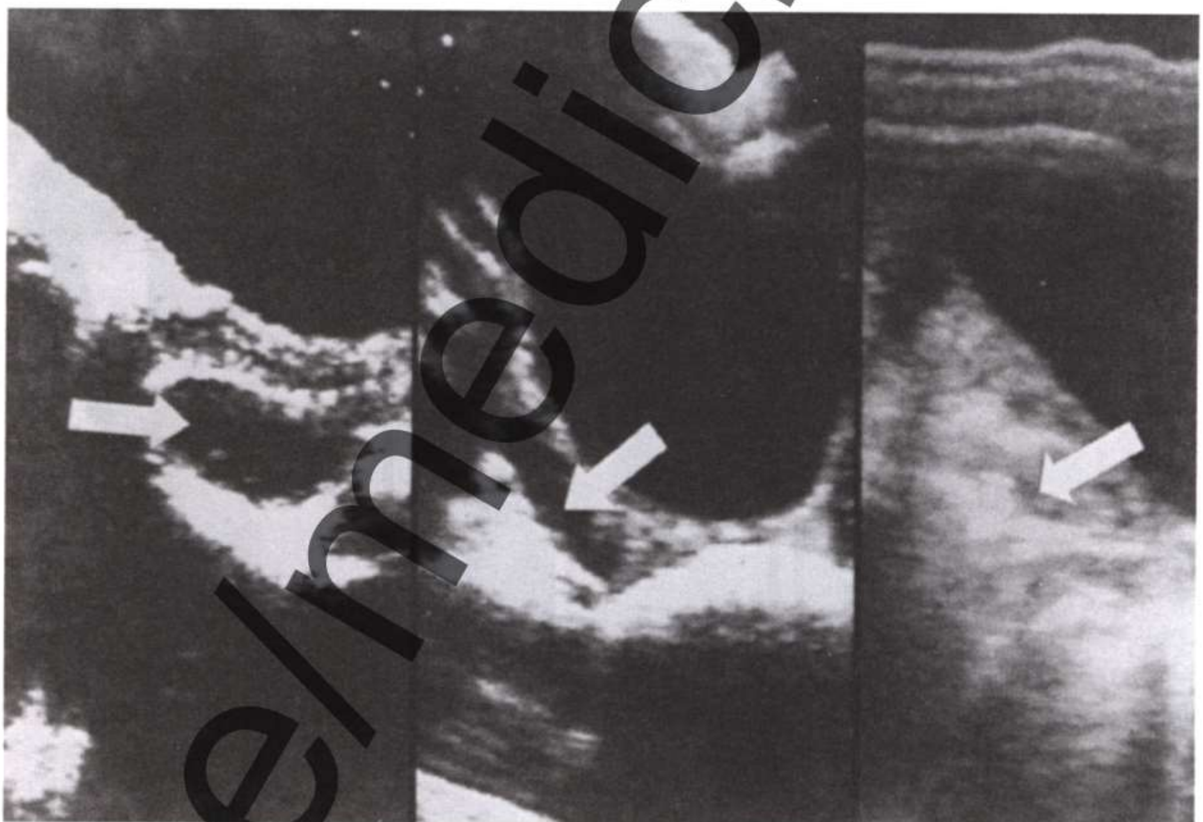


Рис. 3.67. Серия ультразвуковых исследований таза с интервалами 2 нед у девочки в возрасте 6 лет с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта. Развитие молочной железы и влагалищные кровотечения совпадают с увеличением кист яичников; *белыми стрелками* показано уменьшение размеров кисты. Одновременно со спонтанной регрессией крупных овариальных кист произошли снижение размеров молочной железы и уменьшение вагинальных кровотечений. [Из Kaplan S.L., Grumbach M.M. Pathogenesis of sexual precocity // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990. P. 620–660]

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.40. Пациентка с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта и рецидивирующими кистами яичников

Хронологический возраст, годы	Костный возраст, годы	Рост, см	Физикальные признаки	Базальный и пост-ЛГРГ, нг/мл*†	Эстрадиол в плазме крови, пмоль/л (пг/мл)	Рентгенография (длинные кости)
$1\,^{4}/_{12}$	$1\,^{3}/_{12}$	81,1	Пигментация «кофе с молоком»	ЛГ 0,6–1,3	40 (11)	Нормальная
			В$_2$, РН$_1$	ФСГ 1,9–3,2		
			Вагинальное кровотечение (×2 мес)	ДГЭАС <50 нг/мл (<0,14 нмоль/л)		
$1\,^{8}/_{12}$			В$_1$, РН$_1$			
$2\,^{6}/_{12}$	$2\,^{6}/_{12}$	92,4	В$_2$, РН$_2$	ЛГ 0,6–1,1	55–66 (15–18)	Нормальная
			Вагинальное кровотечение	ФСГ 1,9–3,2		
				ДГЭАС <50 нг/мл (<0,14 нмоль/л)		
$3\,^{1}/_{12}$		98,3	В$_1$, РН$_1$			
$3\,^{10}/_{12}$	$3\,^{10}/_{12}$		В$_2$, РН$_1$	ЛГ 1,1–2,0	51–95 (14–26)	Нормальная
				ФСГ 1–1,7		
$4\,^{3}/_{12}$			В$_1$, РН$_1$		7,8–7,3 (20–20)	Полиостозная фиброзная дисплазия бедренных костей
$5\,^{11}/_{12}$	6	123,4	В$_3$, РН$_2$	ЛГ 1,1–4,3		
			Вагинальное кровотечение (×2 мес)	ФСГ 1,0–2,0		
$6\,^{6}/_{12}$	$7\,^{10}/_{12}$	128,5	В$_3$, РН$_2$			
			Пероральный медроксипрогестерон (Медроксипрогестерона ацетат*) 10 мг 2 раза в день		<5	
$7\,^{10}/_{12}$	$8\,^{10}/_{12}$	136,8				
$8\,^{7}/_{12}$		142,2				

* Соответствующие стандартные реагенты — LER-960 для ЛГ и LER-869 для ФСГ. Для пересчета нг/мл в МЕ/л нужно умножить значение ЛГ на 3,8 и значение ФСГ на 8,4.

† Обратите внимание на препубертатный ответ ЛГ на ГнРГ, соответствующий ГнРГ-независимому ППС до 5,5 года, и пубертатному ответу ЛГ в возрасте 5,5 года, что соответствует развитию вторичного истинного ППС (ГнРГ-зависимого). Обратите внимание на расхождение между гонадархе и адренархе, о чем свидетельствует концентрация ДГЭАС до наступления адренархе.

Примечание. РН — стадия лобкового оволосения.

время. В дальнейшем у этих пациентов по достижении костного возраста, равного 12 годам, начинает функционировать генератор пульса ГнРГ, развиваются овуляторные циклы.

У девочек с этим состоянием возможны прогрессирование и превращение ГнРГ-независимого полового созревания в ГнРГ-зависимое (см. табл. 3.40). Агонисты ГнРГ неэффективны в отношении лечения на ГнРГ-независимой стадии. Показано, что тестолактон℘, фадрозол℘, анастрозол и летрозол оказывают неоднозначный эффект или неэффективны [249]. После однократного сообщения о снижении скорости прогрессирования костного возраста, скорости роста, формирования менструального цикла и полового созревания при применении тамоксифена было проведено многоцентровое исследование, в котором показана эффективность этого препарата в отношении снижения частоты вагинальных кровотечений и уменьшения скорости

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

костного возраста и роста у девочек с этим состоянием [776]. Вместе с тем сохраняется увеличение размеров яичников и матки.

У мальчиков с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта редко развивается ППС [764], вместе с тем отмечают поражение яичек, распространенность которого не уступает по частоте поражению яичников у девочек [777]. У пораженных мальчиков возможно асимметричное увеличение размеров яичек в дополнение к появлению признаков ППС. Гистологические и гормональные изменения напоминают таковые при тестотоксикозе: семявыносящие канальцы увеличены, происходит сперматогенез, возможна гиперплазия клеток Лейдига — наиболее частое гистологическое проявление [764, 777]. Мальчик в возрасте 3,8 года с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта (множественные пятна цвета «кофе с молоком» на коже спины и полиостозная фиброзная дисплазия) имел мутацию с заменой аргинина на гистидин в положении 201 в костной ткани и яичках, а также необычную форму макроорхидизма (правое яичко — 9 мл, левое яичко — 7 мл), однако ППС не было. Уровни гонадотропинов исходно и после стимуляции ГнРГ, а также содержание половых стероидных гормонов соответствовали препубертатному периоду, однако было выявлено выраженное повышение концентрации ингибина В и АМГ в сыворотке крови. По данным гистологического исследования яичек, большинство семявыносящих канальцев характеризовались несколько увеличенным диаметром и были заполнены клетками Сертоли, однако у них отсутствовал просвет. Зарегистрирована интенсивная окраска канальцев на субъединицу βВ ингибина, отсутствовали зрелые клетки Лейдига [778]. У мальчиков с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта по данным УЗИ отмечена повышенная частота тестикулярного микролитиаза [779, 780].

Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта может развиваться у однояйцовых близнецов по конкордантному или дискондартному типу, семейные случаи достоверно не описаны. В 1986 г. Happle [781] высказал утверждение, что это нарушение вызвано аутосомно-доминантным летальным геном, наличие которого приводит к утрате зиготы в матке, и клетки, несущие эту мутацию, выживают только у эмбрионов с мозаичностью данного летального гена. Ранняя соматическая мутация приводит к мозаичному характеру распределения клеток, содержащих мутантный ген. Тяжесть поражения зависит от распределения мутантных клеток в различных тканях эмбриона. Описание соматических мутаций в опухолях эндокринной системы человека, которые приводят к превращению пептидной цепи G_s-белка в онкоген (описывается как мутация *gsp*), повышает вероятность наличия сходного дефекта при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта, когда отмечаются одновременные нарушения дифференцированной функции, например сигнального пути, а также регуляция пролиферации. В настоящее время эти гипотезы подтверждены, поскольку были выявлены мутации гена, кодирующего α-субъединицу стимулирующего G-белка для аденилатциклазы, в тканях детей с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта.

Гетеротримерные белки, связывающие гуанин (G-белки), представляют собой субсемейство в рамках большого суперсемейства ГТФ-связывающих белков и служат для трансдукции сигнала от большого количества рецепторов на поверхности клетки, имеющих общую структурную закономерность — семиспиральный трансмембранный домен в отношении внутриклеточных эффекторных молекул, включая ферменты и ионные каналы. В целом они связывают извивающиеся рецепторы на поверхности клеток с эффекторными веществами (рис. 3.68). Для G_s-стимулирующего G-белка эффектором служит аденилатциклаза, которая контролируется G_s и ингибиторным белком [741] G_i. Гетеротример в данном случае состоит из α-субъединицы (39–45 кДа), которая связывает ГТФ, исходно обладает ГТФазной активностью и превращает ГТФ в ГДФ; β-субъединицы (35–36 кДа) и малой β-субъединицы (7–8 кДа). Две последние субъединицы вступают в тесную, но нековалентную связь друг с другом. Каждая из этих субъединиц кодируется отдель-

https://t.me/medicina_free

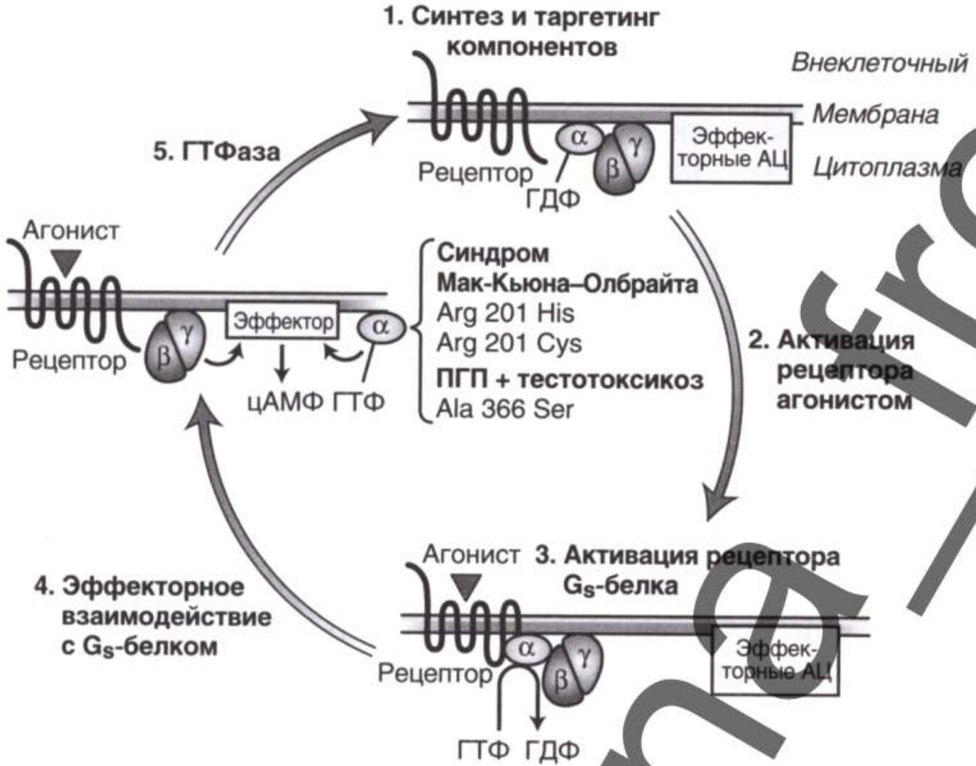


Рис. 3.68. Цикл G-белок-гуанозинтрифосфатазы (ГТФазы). Гетеротримерные гуанин-нуклеотид-связывающие белки (G-белки), состоящие из трех субъединиц (α, β, γ), соединяются с рецепторами на поверхности клеток, состоящими из одиночного полипептида извилистой формы, включающего семь спиральных мембранных доменов с эффектором. В этом случае аденилатциклаза (АЦ) катализирует трансформацию аденозинтрифосфата в циклический аденозинмонофосфат (цАМФ). Стимулирующая субъединица α G-белка (G_s) стимулирует образование цАМФ. В неактивном, нестимулированном, состоянии G-белок представляет собой гетеротример, а гуанозиндифосфат (ГДФ) тесно связан с α-субъединицей. Если рецептор на поверхности клетки активируется родственным агонистом, рецептор катализирует высвобождение тесно связанного ГДФ, что обеспечивает связывание ГТФ с α-субъединицей. ГТФ-связанная α-субъединица (α-ГТФ) отделяется от тесно связанного с ней βγ-димера, и оба они играют роль в активации эффектора, аденилатциклазы под действием G-белка. Присущая α-субъединице ГТФазная активность подавляет стимуляцию эффектора путем превращения связанного α-ГТФ в α-ГДФ, в результате чего α-субъединица возвращается в неактивное состояние и с высоким сродством связывается с βγ-субъединицей, формируя α, β, γ-гетеротримерную структуру. Нарушения передачи сигнала могут быть связаны с мутациями в половых и соматических клетках на любой из пяти стадий цикла. Активирующие соматические мутации с приобретением функции в гене *GNAS1*, который кодирует G_sα-субъединицу G-белка и ведет к развитию синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта (показан в скобках), приводят к вовлечению при участии высококонсервативной последовательности остатков аргинина 201. Эти мутации ингибируют ГТФазную активность α-субъединицы и, таким образом, превращение связанного ГТФ в ГДФ. Мутация Ala366Ser (показано в скобках) была отмечена у двух мальчиков, у обоих были диагностированы псевдогипотиреоз типа 1а (ПГП1а) и тестотоксикоз. Мутантный белок активировался в клетках Лейдига при температуре мошонки 32–33 °С, что приводило к развитию тестотоксикоза, однако быстро происходило его обратное развитие при температуре тела 37 °С, что приводило к развитию ПГП1а. [С изменениями из Spiegel A.M. Mutations in G proteins and G protein-coupled receptors in endocrine disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2434–2442]

ным геном. G-белки функционируют в качестве конформационных переключателей. α-Субъединица, содержащая ГДФ-лиганд, связывается с βγ-субъединицами и находится в неактивном состоянии. Когда рецептор на поверхности клетки активируется его лигандом или агонистами, ГДФ высвобождается из α-субъединицы путем каталитической реакции, что обеспечивает связывание ГТФ. Это ведет к разрушению связи ГТФ-активированной α-субъединицы с βγ-субъединицами и активацией эффектора — аденилатциклазы. При гидролизе ГТФ за счет ГТФазной активности G_sα расщепляются α- и βγ-субъединицы, и α-субъединица приобретает неактивную

https://t.me/medicina_free

конформацию («выкл»). Подтверждена трехмерная структура гетеротримерных G-белков.

Активирующие гетерозиготные мутации в $G_s\alpha$-субъединице, которые представляли собой раннее постзиготное событие, описаны при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта. Соматическая конститутивная активирующая мутация, приводящая к избыточному образованию цАМФ и в некоторых тканях к цАМФ-индуцированное гиперплазии, носила мозаичный характер. Пропорции гиперактивного мутантного белка по сравнению с нормальными клетками в различных тканях варьируют, что, по меньшей мере, отчасти определяет различные клинические проявления, тяжесть, спорадический характер синдрома и различную частоту у однояйцовых близнецов. Мутация в половых клетках предположительно приводит к гибели эмбриона. При этом расстройстве описано две соматические миссенс-мутации с приобретением функции, обе они приводят к вовлечению остатка аргинина в положении 201 α-субъединицы [741]. Это участок ковалентной модификации холерным токсином: аргинин заменяется либо на остаток цистеина, либо на остаток гистидина в положении 201 (см. рис. 3.68). Остаток аргинина в положении 201 имеет критическое значение для активности α-субъединицы ГТФазы, и каждая из этих двух мутаций снижает ГТФазную активность $G_s\alpha$-субъединицы, что приводит к конститутивной активации. Эти активирующие мутации выявлены во всех тканях, которые страдают при данном синдроме, включая формирование очагов в костях. Описана способность к оплодотворению у взрослых людей с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта.

Ювенильный гипотиреоз. Длительно существующий нелеченый первичный гипотиреоз, обычно вследствие тиреоидита Хасимото, бывает редкой причиной неполного изосексуального ППС как у мальчиков, так и у девочек и ассоциируется с нарушением роста и задержкой созревания скелета [292]. В случае повышения концентрации ПРЛ в плазме крови галакторея может чаще развиваться у девочек, чем у мальчиков (рис. 3.69 и 3.70). У девочек отмечают развитие молочных желез, увеличение малых половых губ и изменение уровня эстрогенов в мазке из влагалища, обычно без признаков лобкового оволосения. У некоторых девочек возникают нерегулярные влагалищные кровотечения, которые могут сформировать метроррагию, а также, по данным УЗИ таза или физикального обследования, присутствуют одиночные или множественные кисты яичников [782]. Важно распознать это состояние, чтобы избежать ненужного хирургического вмешательства по поводу кист яичника или сопутствующего увеличения гипофиза, что может стать трагической ошибкой в свете успешности медикаментозной терапии. Приблизительно у 80% мальчиков с ювенильным гипотиреозом отмечают увеличение яичек вследствие увеличения размеров семявыносящих канальцев, однако признаков вирилизации и созревания клеток Лейдига нет, а концентрация тестостерона в плазме крови соответствует препубертатному возрасту. Увеличение турецкого седла и гипофиза в сочетании с гиперсекрецией ТТГ (см. рис. 3.70), а также сопутствующая галакторея приводят к ошибочному выявлению опухоли гипофиза. Гипотиреоз, неполное половое созревание, галакторея и увеличение гипофиза подвергаются обратному развитию или корректируются при применении терапии левотироксином натрия в течение нескольких месяцев.

В 1960 г. VanWyk и Grumbach [292] предположили, что синдром связан с гормональным перекрестом в отношении регулирования отрицательной обратной связи с повышенной секрецией гонадотропинов, ПРЛ и ТТГ в результате хронического гипотиреоза. После разработки радиоиммуноанализа для определения уровня гормонов гипофиза у детей и взрослых с первичным гипотиреозом было зафиксировано повышение секреции ПРЛ, так же как у детей и взрослых с первичным гипотиреозом, а также у девочек с данным синдромом было зарегистрировано повышение секреции

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

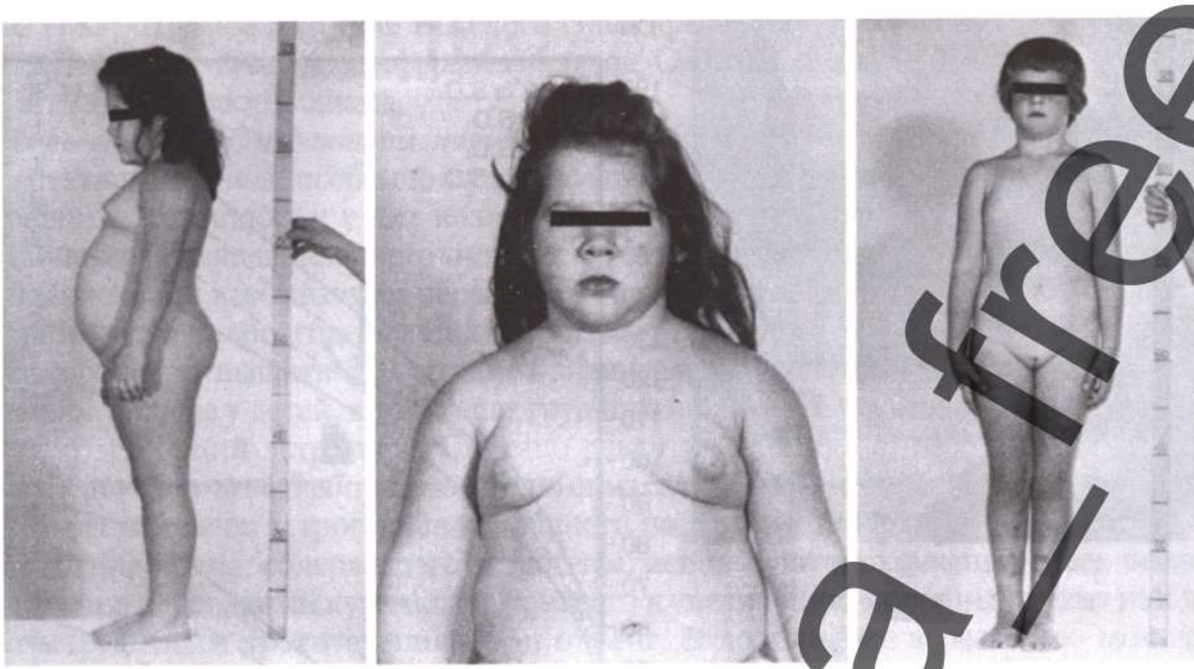


Рис. 3.69. *Слева и в центре*. Тяжелый хронический гипотиреоз, связанный с тиреоидитом Хасимото, у девочки в возрасте 7 лет и 1 мес с преждевременным половым созреванием (без лобкового и подмышечного оволосения), эпизодами вагинального кровотечения и галактореей. У девочки отмечены симптомы гипотиреоза и выраженное снижение скорости роста за предыдущие 2 года (рост –1 стандартное отклонение; костный возраст 5 лет и 3 мес). Развитие молочных желез соответствовало 3-й стадии по Таннеру, отмечено увеличение малых половых губ, слизистая оболочка влагалища темно-розовая, утолщенная и со складками, заметно действие эстрогенов. Нет акне, себореи или гирсутизма. Матка соответствует подростковому возрасту, слизистая оболочка эндометрия находится в фазе пролиферации. При биологическом анализе определяется минимальное содержание гонадотропинов в моче. *Справа*. Выраженное изменение внешнего вида после 8 мес терапии тиреоидными гормонами. Девочка выросла на 7 см и потеряла 8,1 кг массы тела. Отмечено уменьшение размеров молочных желез, нет галактореи, уменьшены размеры малых половых губ, слизистая оболочка влагалища розовая, блестящая (нет эффекта эстрогенов). Через 10 нед после начала заместительной терапии тиреоидными гормонами у девочки отмечено смещение эпифиза головки бедра справа, по поводу чего проведена хирургическая операция. Восстановление не сопровождалось развитием каких-либо негативных явлений

ПРЛ. Высвобождение ГР обычно снижается, как и при неосложненном первичном гипотиреозе.

Вместе с тем остается неясным, почему происходит половое созревание. Половое развитие при первичном гипотиреозе обычно замедляется, и только в редких случаях отмечают более быстрое половое развитие по сравнению с хронологическим возрастом. При использовании радиоиммуноанализа или других методов определения ФСГ и ЛГ, при которых перекрестная реакция с ТТГ неопределяемо мала, выявлена повышенная (пубертатная) концентрация иммунореактивного и биоактивного ФСГ в плазме крови, но не ЛГ. Активность биоактивного ЛГ также находится на низком уровне. Повышение пульсовой секреции ФСГ, главным образом в ночное время, но не высвобождение ЛГ, было найдено у пациентов с данным синдромом и у некоторых детей с первичным гипотиреозом, у которых не было ППС. Создается впечатление, что повышенное высвобождение ФСГ и высокое соотношение ФСГ/ЛГ (в отличие от наблюдаемого при нормальном половом созревании) определяют повышенную секрецию эстрогенов яичников у девочек и увеличение яичек без признаков вирилизации у мальчиков с данным синдромом. Предполагают, что индуцированная ФСГ-пролиферация клеток Сертоли — важный фактор, определяющий размеры яичек во взрослом возрасте.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free



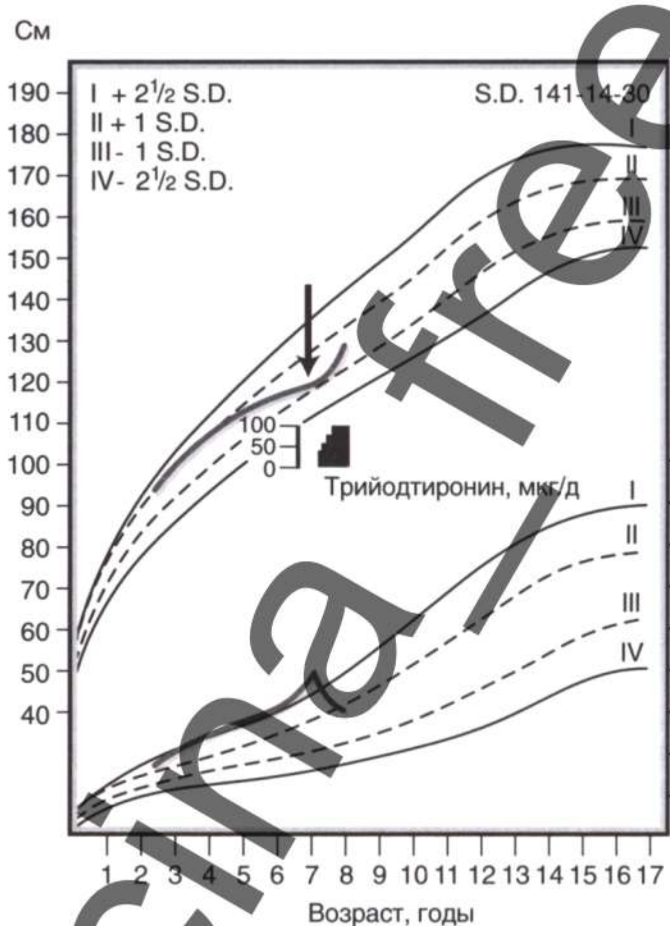


Рис. 3.70. *Слева*. Рентгенограмма черепа пациента с гипотиреозом демонстрирует увеличение гипофизарной ямки в латеральной проекции. Спинка турецкого седла тонкая и деминерализованная, контур дна турецкого седла имеет вид удвоенной линии. Площадь турецкого седла составляет 150 мм^2. На пневмоэнцефалографии показана супраселлярная масса на цистерне перекреста. После лечения гормонами щитовидной железы в течение 8 мес объем турецкого седла уменьшился на 30% до 100 мм^2, отмечена реминерализация спинки турецкого седла, нет удвоения дна турецкого седла. *Справа*. Кривая роста показывает уменьшение скорости роста, несмотря на преждевременное половое созревание, и возобновление роста при проведении терапии гормонами щитовидной железы. S.D. — стандартное отклонение. [Из Van Wyk J.J., Grumbach M.M. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback // J. Pediatr. 1960. Vol. 57. P. 416–435]

Наиболее вероятна роль ГнРГ-независимого механизма, поскольку ГнРГ не снижает концентрацию ЛГ, соответствующую пубертатной. Пульсовое высвобождение ТТГ возрастает в ночное время, и применение тиреотропин-рилизинг-гормона приводит к увеличению высвобождения ФСГ у детей в норме (но не у взрослых). Более того, ответ ФСГ на введение тиреотропин-рилизинг-гормона, но не ГнРГ, усиливается при первичном гипотиреозе, и этот ответ возможен у пациентов с аденомами гипофиза, секретирующими гонадотропины. При подтверждении данных последних наблюдений вероятно, что неполное ППС и увеличение секреции ПРЛ, а также галакторея — последствия увеличения высвобождения тиреотропин-рилизинг-гормона, повышения чувствительности маммотропоцитов и гонадотропоцитов к тиреотропин-рилизинг-гормону или обоих факторов [292]. Этот механизм, который подтверждается существующими данными, объяснил бы относительно быстрое и полное обратное развитие синдрома при лечении левотироксином натрия. Рекомбинантный ТТГ человека в дозе приблизительно в 1000 раз выше таковой для ФСГ человека вызывает дозозависимый ответ цАМФ в клетках COS7, трансфицированных человеческим рецептором ФСГ, что предполагает другой возможный, но менее вероятный механизм ФСГ-зависимого (или зависимого от веществ, подобных ФСГ), но ГнРГ-независимого

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ППС [783]. Прямое действие тяжелого гипотиреоза на препубертатные яички, которое приводит к гиперпролиферации клеток Сертоли, также было предложено как объяснение макроорхидизма.

Ятрогенное ППС и факторы, нарушающие работу эндокринной системы. Дети в препубертатном периоде особенно чувствительны к экзогенному воздействию половых стероидных гормонов, и у них возможны признаки полового созревания, связанные с наличием невыявленных источников андрогенов или эстрогенов, в частности с употреблением или всасыванием через кожу тоников, лосьонов и кремов для волос или выпрямителей волос, содержащих эстрогены [784]. Доза эстрогена, попадающего на кожу, может превышать 300 мкг, что значительно выше терапевтической, и может быть еще больше у детей, в том числе грудного возраста, в случае контакта с гелем для кожи, содержащим эстрогены. Описано развитие гинекомастии у трех мальчиков в препубертатном периоде при воздействии масел чайного дерева и лаванды, для которых была отмечена эстрогенная активность по данным *in vitro* [785]. Короткий курс применения крема, содержащего эстрогены, используют для лечения спаек половых губ, однако длительный курс может привести к увеличению молочных желез или даже к менструальным кровотечениям при отмене. В дополнение к развитию молочных желез возникает пигментация ареол и белой линии, а также появление лобкового оволосения при воздействии эстрогенов на кожу. У детей при прикосновении к коже или полотенцам мужчин, которым проводят терапию андрогенами, может развиться вирилизация [786]. Применение ХГЧ у мальчиков с неопущенными яичками может стимулировать секрецию тестостерона, достаточную для полного ППС.

В соответствии с рекомендациями FDA безопасное потребление эстрогенов у детей в препубертатном возрасте не должно превышать 1% нормального синтеза эстрогенов у таких детей [740]. Это эквивалентно 0,43 нг/сут для мальчиков и 3,24 нг/сут для девочек, согласно последним данным, полученным с помощью чрезвычайно чувствительных методов анализа на наличие эстрогенов. В то же время в качестве одного из факторов эндокринных нарушений расценивают пищу [784, 787]. Предполагают, что «эпидемия» гинекомастии у мальчиков и телархе у девочек школьного возраста в Италии связана с особенностями питания. За 10 лет в Пуэрто-Рико описано более 600 случаев гинекомастии у мальчиков и преждевременного телархе или неполного преждевременного созревания у девочек. Это наиболее высокая частота в мире, приблизительно в 10–15 раз превышающая таковую по данным исследования в городе Олмстед, штат Миннесота [788, 789]. Кисты яичника были обнаружены у матерей 2/3 девочек из Пуэрто-Рико с этим заболеванием. Подпольное использование препаратов эстрогена у животных для стимуляции прибавки массы тела приводит к употреблению мяса, содержащего эстроген, что могло стать причиной такой частоты, однако это не было подтверждено или исключено по данным анализов отдельных образцов мяса, птицы и молока в Пуэрто-Рико, проведенных Министерством сельского хозяйства США.

Возрастает обеспокоенность относительно того, что применение веществ, действующих на органы эндокринной системы (эндокринных дизрапторов), которые определяются как «экзогенные вещества, оказывающие негативное влияние на состояние здорового организма либо его потомков, связанные с изменением эндокринной функции», оказывает различное воздействие на рост и развитие детей, в том числе на их половое развитие [755]. Значительно более убедительные доказательства неблагоприятного действия эндокринных дизрапторов были получены в исследованиях на животных, а не на людях, а также на основе некоторых данных, зарегистрированных при авариях на промышленных предприятиях. В этом случае рассматривают воздействие очень высокого уровня этих веществ, что отличается от более низкого уровня, который отмечают в большинстве случаев. Таким образом, необходимо более детальное изучение влияния эндокринных дизрапторов на организм человека. Интерпретация данных сопряжена с определенными сложностями, связанными с методом оценки,

https://t.me/medicina_free

лабораторными методами, активностью и периодом полувыведения различных представляющих интерес молекул, а также частыми трудностями, связанными с формулировкой выводов на основе ассоциаций, а не контролируемых исследований.

У девочек, которые в период грудного вскармливания или во внутриутробном периоде подвергались воздействию полибромированных бифенилов после случайного воздействия этого препарата на организмы их матерей в штате Мичиган, были зарегистрированы раннее менархе (приблизительно к 1 году жизни) и раннее возникновение лобкового оволосения. Вместе с тем у них не было преждевременного развития молочных желез по сравнению с девочками, которые не контактировали с этими веществами и не получали грудного вскармливания в аналогичных условиях. Данные исследования NHANES 2003–2004 гг. показали несколько меньшую частоту наступления менархе при более высокой концентрации полибромированных дифениловых эфиров [790, 791]. Описана отсрочка наступления телархе у девочек, живущих в городе, со снижением ИМТ, которые подвергались воздействию полихлорированных бифенилов [50]. В одной из областей Италии отмечено увеличение относительного риска ППС, которое поддается лечению агонистом ГнРГ, в 9,56 раза по сравнению с окружающими областями, что позволяет предполагать наличие вещества, действующего на эндокринную систему в этой области [792]. В недавно проведенных продольных исследованиях не было показано воздействия на формирование вторичных половых признаков у девочек, но отмечено некоторое снижение возраста наступления полового созревания у мальчиков, связанное с уровнем экскреции фталатов с мочой [793].

Широкое применение 2,3,7,8-тетрахлордибензо-*p*-диоксина (чрезвычайно мощного антиэстрогенного ксенобиотика) в Италии привело к тому, что у девочек, которым было менее 8 лет на момент воздействия этого вещества, с предположительно наиболее высокой дозой в пересчете на ИМТ по сравнению с девочками более старшего возраста, появилась тенденция к снижению возраста наступления менархе. Это позволяет предполагать, что возраст, в котором воздействуют такие факторы, определяет их эффекты [794]. Наблюдение за подростками, которые контактировали с ди-(2-этилгексил)-фталатом (компонентом поливинилхлорида, который используют для изготовления пластиковых труб и медицинских устройств) в период их экстракорпоральной мембранной оксигенации в новорожденном возрасте, показало отсутствие воздействия на половое созревание, несмотря на то, что у животных, которые подвергались воздействию этого вещества, произошло нарушение развития. Это показывает, насколько трудно интерпретировать данные, полученные на животных, при изучении организма человека [795].

Показано, что повышенное содержание свинца в организме девочек племени могавков, живущих возле границы штата Нью-Йорк и Канады, замедляет возраст наступления менархе, в то время как повышение содержания полихлорированных бифенилов стимулирует его [796]. Интересно, что различия по ИМТ не обусловлены влиянием этих токсичных веществ, которые концентрируются в жировой ткани. В исследовании NHANES III при сывороточной концентрации свинца 0,7–2,0 мкг/дл зафиксирована задержка менархе и лобкового оволосения, а у афроамериканок, у которых содержание свинца достигало 3 мкг/дл, также отмечена задержка развития молочных желез [797]. Долгосрочное исследование полового созревания, проведенное в городе Чапаевск (Россия), в области с высоким уровнем промышленного загрязнения показало снижение вероятности достижения 2-й стадии формирования половых органов у мальчиков в возрасте 8–9 лет на 43% при сывороточных концентрациях свинца, равных 5 мкг/дл или превышающих этот уровень [798].

У мужчин датского происхождения высока вероятность нарушения репродуктивной функции, в том числе снижения качества спермы, развития рака яичек и повышения частоты инфантильного рака яичек. Предположительно эти нарушения связаны с действием факторов окружающей среды, что описано при синдроме тестикулярной дисгенезии [599]. Более высокая частота гипоспадии у новорожденных из Дании и

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

меньшие размеры яичек при меньшем сывороточном уровне ингибина В по сравнению с грудными детьми аналогичного возраста из Финляндии также указывают на возможную роль факторов окружающей среды. В грудном молоке матерей из обеих стран были выявлены фталаты, и, несмотря на отсутствие связи этого факта с гипоспадией, у мальчиков изменялись профили репродуктивных гормонов, что позволяет предполагать воздействие на клетки Лейдига. Возможно, определенную роль в риске развития синдрома тестикулярной дисгенезии играет генетический компонент, на что указывает анализ данных полногеномного исследования ассоциаций, что позволяет предполагать Х-сцепленный характер наследования заболевания [751].

В продольном наблюдательном исследовании с участием девочек из Копенгагена (Дания) с проведением физикального обследования молочных желез было выявлено существенное снижение возраста наступления 2-й стадии развития молочных желез по Таннеру (ожидаемый средний возраст 9,86 года в 2006–2008 гг. и 10,88 года в 1991 г.) и возраста наступления менархе (13,3 и 13,42 года соответственно). Не отмечено изменений уровня гонадотропинов в сыворотке крови, однако зарегистрировано снижение концентрации эстрадиола в 2006 г. [42]. При сравнении групп в исследовании не выявлено изменений ИМТ, что позволяет предполагать роль факторов, нарушающих состояние эндокринной системы в развитии этих нарушений.

У мальчиков, которые подвергались внутриматочному воздействию полихлорированных бифенилов и полихлорированных дибензофуранов в связи с загрязнением риса, которые употребляли в пищу их матери, выявлены снижение уровня тестостерона и нарушение образования спермы в постпубертатном периоде, по данным предварительного исследования. Также у них отмечено повышение уровня эстрогенов по сравнению с мальчиками из контрольной группы, однако отличия в отношении результатов физикального обследования или возраста наступления полового созревания выявлено не было [799]. У мальчиков, которые подвергались воздействию ДДТ в внутриутробном периоде, не показано отклонений в половом созревании, по данным исследования, проведенного в Филадельфии (Пенсильвания) [756].

Дополнительная сложность исследования факторов, нарушающих состояние эндокринной системы, связана с типом веществ, их количеством, возрастом развития на момент воздействия и другими факторами, которые трудно отделить друг от друга. В США химические вещества могут поступать в окружающую среду до подтверждения их безопасности. Это приводит к тому, что список потенциальных эндокринных дизрапторов может возрастать, при этом данных, подтверждающих их воздействие, нет. Необходимо проведение продольных исследований с хорошим дизайном [800].

ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Как и в случае с задержкой полового созревания, у большинства пациентов, которые обращаются за медицинской помощью в связи с ППС, выявляют вариант нормального развития, либо их направляют к специалистам по ошибочным показаниям, связанным с неправильной интерпретацией врачом нормального возраста полового созревания. В то же время ППС, безусловно, может быть внешним проявлением серьезного заболевания. Таким образом, необходимо отделять пациентов с самоограничивающимся доброкачественным нарушением, например преждевременным адренархе, преждевременным телархе либо нормальным, но ранним половым созреванием, от пациентов с серьезными или даже потенциально фатальными состояниями. Именно это должно стать задачей первого этапа обследования таких пациентов (рис. 3.71–3.73 и табл. 3.41). Тщательный сбор анамнеза позволяет выявить симптомы, указывающие на перинатальное поражение или травмы, предшествующие инфекции, случайный прием внутрь или случайное воздействие половых стероидных гормонов, а также наличие аналогичных состояний у членов семьи пациента. Необходимо отметить предыдущие результаты измерения показателей на графике для определения скорости роста и возраста, когда произошло ее увеличение.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

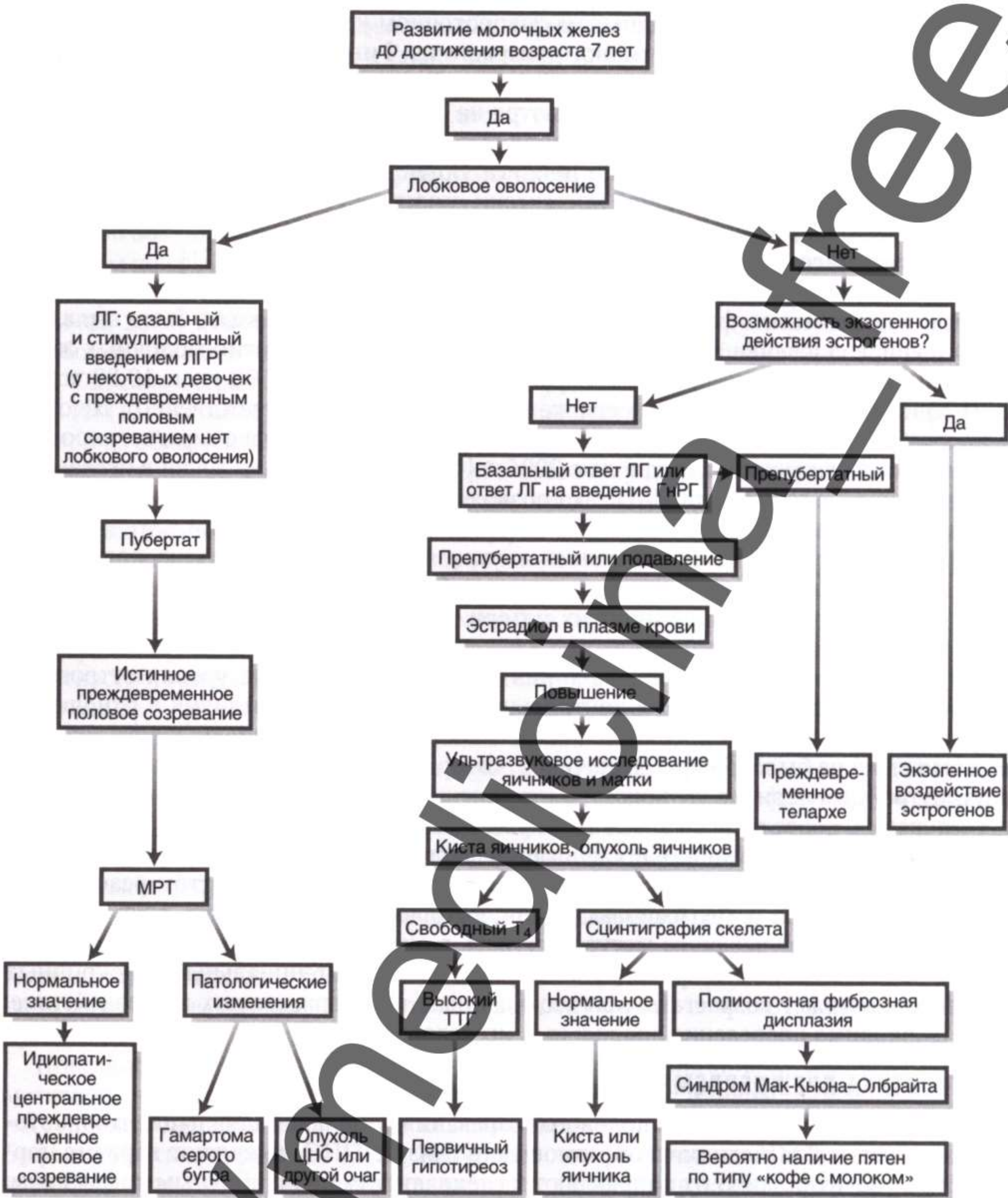


Рис. 3.71. График для определения преждевременного полового созревания у девочек. ЦНС — центральная нервная система; ППС — центральное преждевременное половое созревание; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ГнРГ — гонадотропин-рилизинг-гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ЛГРГ — ЛГ-рилизинг-гормон; МРТ — магнитно-резонансная томография; T_4 — тироксин; ТТГ — тиреотропный гормон

https://t.me/medicina_free

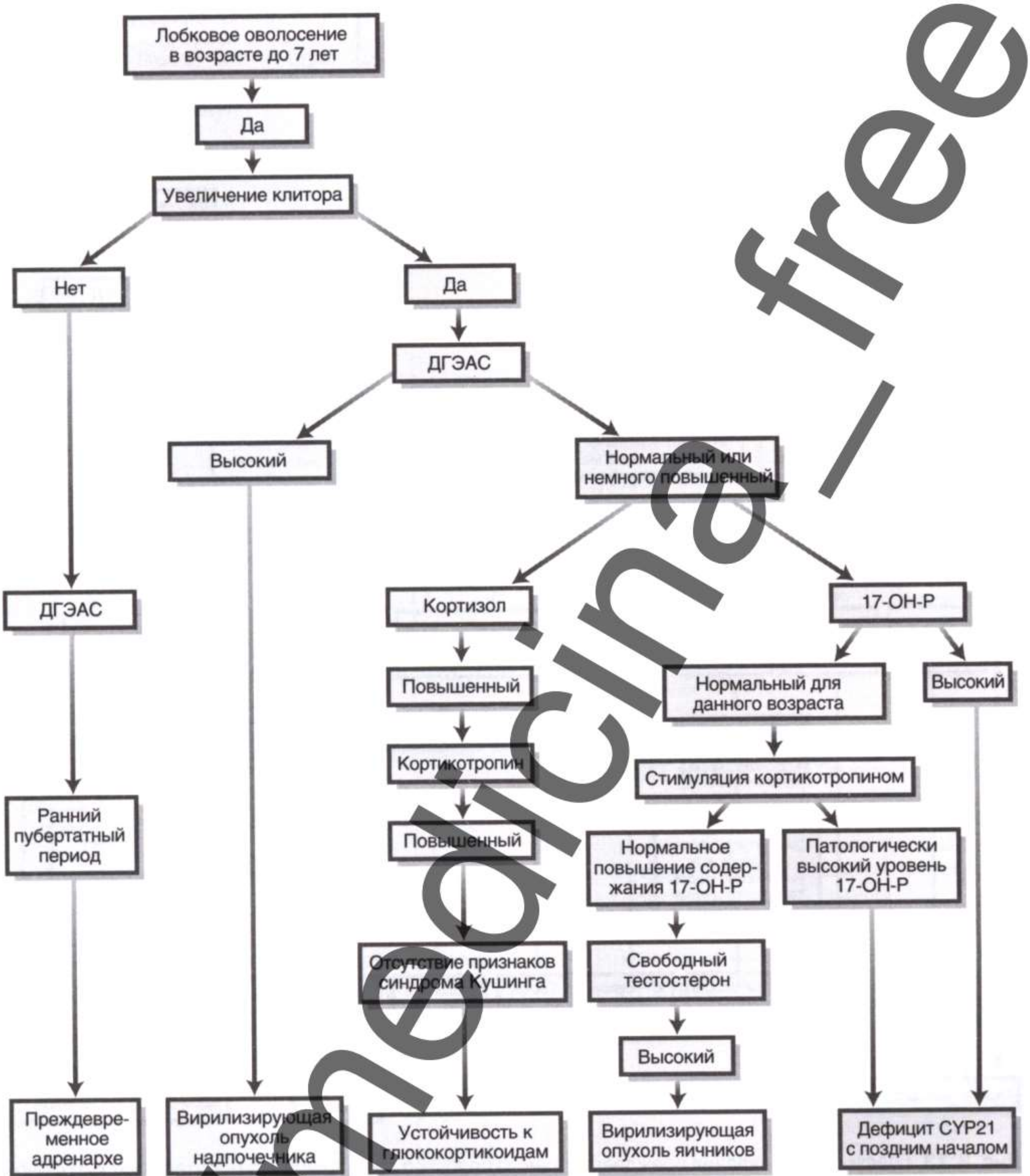


Рис. 3.72. График для оценки лобкового оволосения у девочек с нормальным фенотипом в возрасте до 7 лет. ДГЭАС — дегидроэпиандростенона сульфат; 17-ОН-Р — 17-гидроксипрогестерон

https://t.me/medicina_free

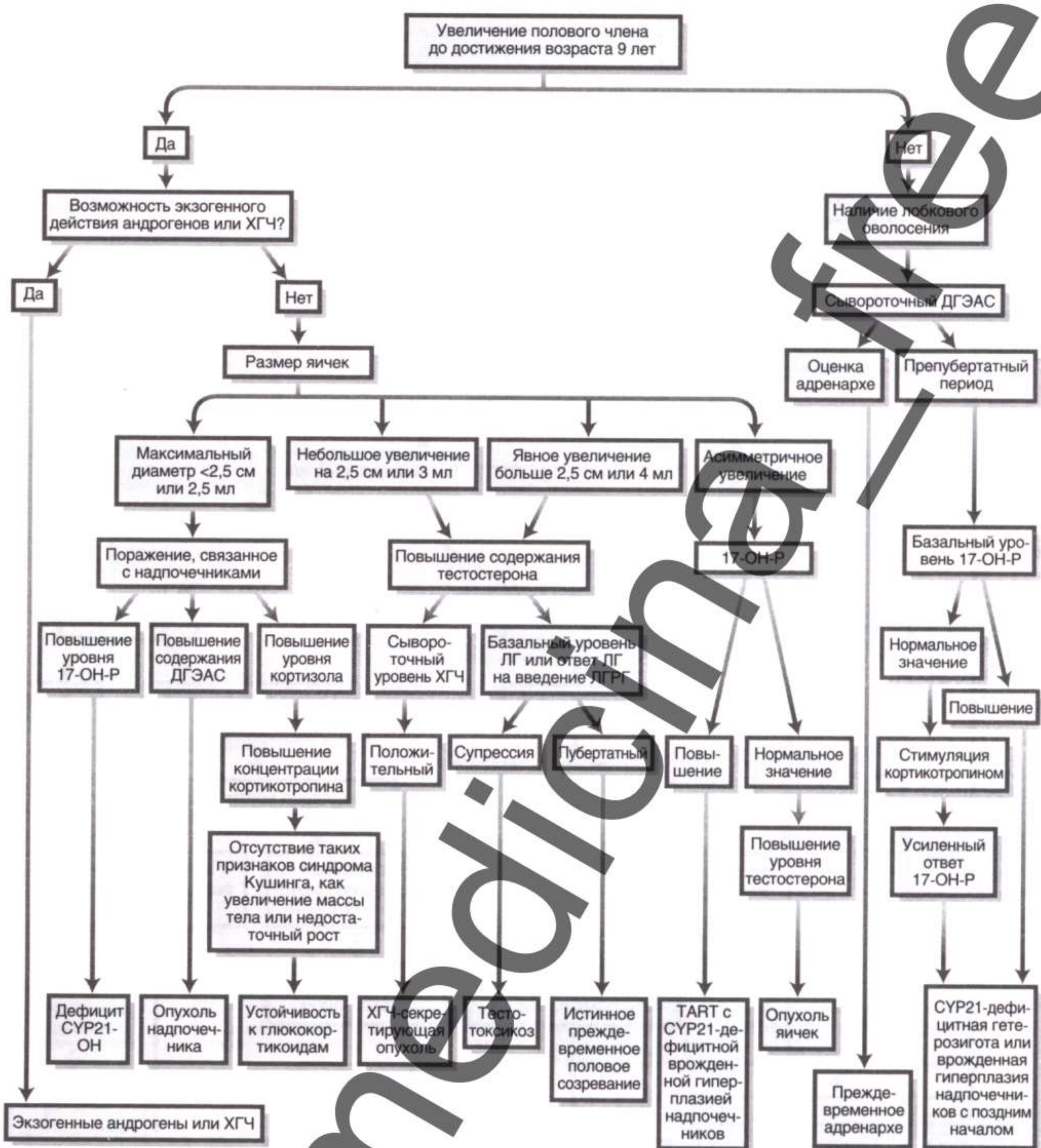


Рис. 3.73. График для выявления преждевременного полового созревания у пациента с мужским фенотипом. ВГН — врожденная гиперплазия надпочечников; ДГЭАС — дегидроэпиандростенона сульфат; ХГЧ — хорионический гонадотропин человека; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ЛГРГ — ЛГ-рилизинг-гормон; 17-ОН-Р — 17-гидроксипрогестерон; TART — остаточная ткань надпочечников в яичках

https://t.me/medicina_free

Таблица 3.41. Дифференциальная диагностика преждевременного полового созревания

Заболевание	Гонадотропины в плазме крови	Ответ ЛГ на введение ГнРГ	Концентрация половых стероидных гормонов в сыворотке крови	Размеры гонад	Разное
Гонадотропин-зависимое					
Истинное ППС	Выраженные пульсовые волны ЛГ (преждевременная реактивация генератора пульса ГнРГ)	Пубертатный ответ ЛГ, изначально во время сна	Пубертатные значения тестостерона и эстрадиола	Нормальное пубертатное увеличение яичек или матки и яичников	МРТ головного мозга для исключения опухоли или другой патологии ЦНС; обследование скелета на предмет наличия синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта (УЗИ)
Неполное ППС (независимое от гонадотропина гипофиза)					
Мужчины					
Опухоль, секретирующая ХГЧ у мужчин	Высокий уровень ХГЧ, низкое содержание ЛГ	Препубертатный ответ ЛГ	Пубертатное значение тестостерона	Однородное увеличение яичек	Гепатомегалия указывает на возможность гепатобластомы; КТ головного мозга при подозрении на опухоль ЦНС, секретирующую ХГЧ
Опухоль клеток Лейдига у мужчин	Подавлен	Отсутствует ответ ЛГ	Очень высокий уровень тестостерона	Неодинаковое, асимметричное увеличение яичек	—
Семейный тестотоксикоз	Подавлен	Отсутствует ответ ЛГ	Пубертатное значение тестостерона	Симметрия яичек, размер больше 2,5 см, но меньше ожидаемого для данного этапа полового созревания; происходит сперматогенез	Семейный характер заболевания; возможно, ограниченный полом, аутосомно-доминантное наследование
Вирилизирующая ВГН	Препубертатный	Препубертатный ответ ЛГ	Повышение количества 17-ОГП при дефиците CYP21 или повышение содержания 11-дезоксикортизола при дефиците CYP11B1	Препубертатные характеристики яичек	Аутосомно-рецессивный, может носить врожденный характер или развиваться в более позднем возрасте, может сопровождаться потерей соли при дефиците CYP21 или артериальной гипертензией при дефиците CYP11B1
Вирилизирующая опухоль надпочечников	Препубертатный	Препубертатный ответ ЛГ	Высокие значения ДГЭАС и андростендиона	Препубертатные характеристики яичек	КТ, МРТ или УЗИ брюшной полости
Преждевременное адренархе	Препубертатный	Препубертатный ответ ЛГ	Препубертатные значения тестостерона, ДГЭАС или 17-кетостероидов в моче в соответствии с 2-й стадией лобкового оволосения	Препубертатные характеристики яичек	Наступает обычно после 6 лет; чаще встречается у детей с травмами ЦНС

https://t.me/medicina_free

Заболевание	Гонадотропины в плазме крови	Ответ ЛГ на введение ГнРГ	Концентрация половых стероидных гормонов в сыворотке крови	Размеры гонад	Разное
Женщины					
Гранулезоклеточные опухоли (также возможны фолликулярные кисты)	Подавлен	Препубертатный ответ ЛГ	Очень высокий уровень эстрадиола	Увеличение яичников по данным физикального обследования, КТ или УЗИ	Опухоль часто выявляют при физикальном обследовании
Фолликулярные кисты	Подавлен	Препубертатный ответ ЛГ	От препубертатного до очень высокого уровня эстрадиола	Увеличение яичников по данным физикального обследования, КТ или УЗИ	Однократные или рецидивирующие эпизоды менструаций и/или развитие молочных желез; исключить синдром Мак-Кьюна–Олбрайта
Феминизирующая опухоль надпочечников	Подавлен	Препубертатный ответ ЛГ	Высокие значения содержания эстрадиола и ДГЭАС	Размеры и форма яичников соответствуют препубертатной стадии	Объемные образования надпочечников с одной стороны
Преждевременное телархе	Препубертатный	Препубертатный ответ ЛГ	Ответ эстрадиола соответствует препубертатному или раннему пубертатному возрасту	Размеры и форма яичников соответствуют препубертатной стадии	Начало обычно до 3 лет
Преждевременное адренархе	Препубертатный	Препубертатный ответ ЛГ	Препубертатный уровень эстрадиола; значения ДГЭАС или 17-кетостероидов в моче соответствуют 2-й стадии лобкового оволосения	Размеры и форма яичников соответствуют препубертатной стадии	Наступает обычно после 6 лет; чаще встречается у детей с травмами головного мозга
Вирилизирующая ВГН с поздним началом	Препубертатный	Препубертатный ответ ЛГ	Повышение содержания 17-ОГП в базальном состоянии или после стимуляции кортикотропином	Размеры и форма яичников соответствуют препубертатной стадии	Аутосомно-рецессивное
У представителей обоих полов					
Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта	Подавлен	Подавлен	Уровень половых гормонов соответствует пубертатному или выше	Увеличение яичников (по данным УЗИ); некоторое увеличение яичек	Обследование скелета на предмет выявления полиостозной фиброзной дисплазии и обследование кожи для обнаружения пятен типа «кофе с молоком»

https://t.me/medicina_free

Заболевание	Гонадотропины в плазме крови	Ответ ЛГ на введение ГнРГ	Концентрация половых стероидных гормонов в сыворотке крови	Размеры гонад	Разное
Первичный гипотиреоз	ЛГ на препубертатном уровне; содержание ФСГ может быть несколько повышено	Препубертатный уровень ФСГ, может быть повышен	Эстрадиол может соответствовать пубертатному уровню	Увеличение яичек; кисты яичников	Повышены концентрации ТТГ и ПРЛ; снижено содержание T_4

Примечание. CYP — P450 цитохром, изофермент; 17-ОГП — 17-гидроксипрогестерон.

К числу важных аспектов физикального обследования относятся описание развития вторичных половых признаков в соответствии со стадиями по Таннеру, измерение размеров полового члена (длины и ширины) и яичек у мальчиков (максимальный диаметр без придатков), а также ткани молочных желез у девочек (диаметры железы и ареолы); обследование на наличие комедонов и акне, жирности кожи, оволосения лица и тела, лобкового и подмышечного оволосения, запаха подмышечных потовых желез, мышечного развития и галактореи. При тщательном обследовании наружных половых органов должен присутствовать свидетель, не являющийся родственником пациента. Показано тщательное неврологическое обследование, при этом особое внимание следует уделить оценке полей зрения и дисков зрительных нервов с целью выявления признаков повышения внутричерепного давления; оценке состояния кожи для выявления очагов, ассоциированных с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта или нейрофиброматозом; а также обследованию с целью выявления образований в брюшной полости, гонадах или надпочечниках, сопутствующих эндокринных нарушений. Во всех случаях определяют костный возраст, хотя этот показатель имеет свои недостатки. В качестве маркера физического развития можно использовать оценку степени развития зубов, хотя этот фактор редко применяют, за исключением случаев судебно-медицинского обследования [801].

Все чаще для обследования девочек с этим заболеванием проводят УЗИ матки и яичников, поскольку разработаны стандарты их размеров, формы и объема [802]. Наиболее крупные показатели размеров матки по данным УЗИ выявляют в подростковом возрасте и в периоде новорожденности. Верхняя граница длины матки в препубертатном периоде составляет 3,5 см. Объем матки больше 1,8 мл характерен для наступления полового созревания, однако увеличение объема яичников — менее специфический признак. При использовании данного стандарта при проведении УЗИ нельзя было отличить пациента с преждевременным телархе от представителей контрольной группы соответствующего возраста [104]. УЗИ позволяет выявить наличие микро- и макрокист яичников. Возможно выявление кист яичников у пациенток с ППС или ГнРГ-независимым изосексуальным половым созреванием, обычно их величина составляет менее 9 мм в первом случае и более 9 мм в последнем [803]. Сообщают, что объем яичников предположительно служит наилучшим маркером ППС, а длина матки позволяет отличить преждевременное телархе от ППС [804]. Вместе с тем на самых ранних стадиях полового созревания УЗИ органов таза не всегда позволяет назначить лечение пациенткам в препубертатном состоянии, в то же время этого можно достичь с помощью теста со стимуляцией гонадотропинами [805]. Полосатый рисунок эндометрия указывает на ППС [104]. В качестве метода определения быстрого прогрессирования при ППС и отличий от медленного прогрессирования или транзиторного характера поражения при ППС предполагается использование УЗИ; точность повышается при сопоставлении результатов УЗИ

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

молочной железы с данными УЗИ матки, а также с другими факторами, которые были освещены ранее [806].

ППС у мужчин обычно начинается с увеличения размеров яичек, что сопровождается появлением других признаков вторичного полового созревания. Опухоли клеток Лейдига обычно вызывают асимметричное увеличение размеров яичек, в то время как наличие внегонадной ХГЧ-секретирующей опухоли ассоциируется с менее выраженным увеличением яичек на сходной стадии маскулинизации при ППС. У мальчиков с ВГН возможно увеличение размеров добавочной надпочечниковой ткани в яичках, которая может носить двусторонний характер, однако маловероятно, что такие изменения будут имитировать нормальное созревание яичек, характерное для полового созревания. Повышения уровня ХГЧ в сочетании с препубертатными показателями теста с ГнРГ указывают на наличие эктопической автономной гонадотропин-секретирующей опухоли. В случае расположения этой опухоли в ЦНС возможно выявление отклонений при проведении КТ или МРТ головного мозга. Увеличение размеров печени или формирование объемных образований средостения либо забрюшинного пространства у мальчиков с ППС указывает на наличие опухоли печени или герминативных клеток, синтезирующих ХГЧ; в последнем случае необходимо исключить синдром Кляйнфелтера.

Обязательное условие проведения лабораторных тестов на уровень половых стероидных гормонов и гонадотропинов — использование надлежащих методов и их проведение в лабораториях с опытом таких исследований. Простое исследование уровня ЛГ и ФСГ в стандартной лаборатории обычно позволяет отличить высокое содержание при снижении функций половых желез, например в менопаузе, или нормальные концентрации, характерные для взрослых, но редко при таком исследовании существует возможность оценки небольших изменений, характерных для детского и подросткового возраста. Необходимо заказывать высокочувствительные методы III поколения с использованием стандартов для детского возраста. Кроме этого, стандартное исследование уровня тестостерона позволяет отличить нормальные показатели от показателей у мужчины с гонадной недостаточностью, но не дает возможности определить вариации низкого уровня на препубертатных стадиях развития. У детей, подростков и, безусловно, у женщин необходимо использование ВЭЖХ/масс-спектрометрии или тандемной масс-спектрометрии со стандартными показателями для детей. Такой же тип анализа следует использовать для определения уровня эстрадиола у девочек [235].

Определение базальных концентраций гонадотропинов в плазме крови и ответа ЛГ на введение ГнРГ (в настоящее время недоступно) или ГнРГ-агониста либо амплитуды и частоты пульсов ЛГ, особенно в ночное время, с использованием анализов III поколения со стандартами для детей, а также измерение концентрации тестостерона в плазме крови у мальчиков или эстрадиола у девочек с использованием ВЭЖХ/масс-спектрометрии или тандемной масс-спектрометрии имеют ключевое значение для установления диагноза. Недавно сообщили о том, что у пациентов с базальным уровнем ЛГ 0,3 МЕ/л или выше в дальнейшем прогрессирует половое созревание, в то время как у 39 из 41 пациента с базальным уровнем ЛГ 0,2 МЕ/л или ниже этого не отмечено, что приводит к 100% специфичности (95% доверительный интервал 92–100) и 90,5% чувствительности (69,6–98,8%) [230]. У девочек с ППС в начале развития данного состояния возможно повышение уровня эстрадиола (не всегда), ассоциированное с повышением содержания ЛГ, что не всегда сопровождается увеличением концентрации ФСГ. У мальчиков начало полового созревания сопровождается повышением уровня тестостерона. Диагноз ППС подтверждается концентрациями ЛГ и ФСГ, соответствующими пубертатному периоду, наличием пульсовой секреции ЛГ, характерной для пубертатного периода (изначально в период сна), либо ответа ЛГ на введение ГнРГ или агониста ГнРГ, соответствующего пубертатном периоду. У маль-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

чиков также эти показатели позволяют отличить ППС от семейного тестотоксикоза. Определение концентрации T_4 (обычно свободного T_4) показано при предположительной связи ППС с гипотиреозом.

В качестве потенциальной причины данной преждевременной активации гипоталамического генератора пульса ГнРГ, особенно у мальчиков, необходимо рассматривать возможность наличия опухоли ЦНС. Обследование на наличие опухоли ЦНС как причины ППС сходно с обследованием при ХГЧ-секретирующей опухоли ЦНС. Несмотря на то обстоятельство, что в настоящее время хорошо себя зарекомендовала КТ для выявления патологии ЦНС, МРТ с контрастированием представляется более чувствительным методом для выявления небольших опухолей гипоталамуса, например гамартомы серого бугра (см. рис. 3.55). Использование контрастирования позволяет точнее установить диагноз и рекомендовано для проведения МРТ ЦНС. Всем мальчикам с ППС необходимо обследование ЦНС с использованием МРТ, однако данная рекомендация не всегда применима у девочек, поскольку у них вероятность связи ППС с опухолью ЦНС ниже, чем у мальчиков. Вместе с тем результаты обследований с проведением МРТ и КТ головного мозга показывают, что гамартома гипоталамуса чаще развивается как у мальчиков, так и у девочек с так называемым идиопатическим ППС, чем это предполагали раньше. При проведении МРТ ЦНС на сплошной выборке, включающей девочек с ППС, при отсутствии других симптомов у 15% была выявлена внутричерепная травма, и исследователи не обнаружили клинических различий между этими девочками и остальной группой, которая составила 85%, что позволяет предполагать наличие показаний к МРТ ЦНС у девочек с ППС [807].

Размеры гипофиза, по данным МРТ, коррелируют с возрастом и половым созреванием [808]. У пациентов с ППС в среднем длина гипофиза больше 6 мм, в то время как у пациентов с преждевременным телархе значения меньше. Также имеет значение форма гипофиза: наличие ППС, связанного с любой причиной, чаще ассоциируется с бочковидной формой гипофиза, нежели с его плоской вершиной [674]. Физиологическое увеличение гипофиза, характерное для полового созревания, часто становится причиной ошибочного направления на консультацию нейрохирурга [809]. Размеры и форма гипофиза не уменьшаются при проведении успешной терапии ГнРГ.

На T1-взвешенных изображениях выявляют выпуклую верхнюю границу гипофиза у пациентов как с нормальным развитием, так и с ППС, что указывает на сходство физиологических изменений при обоих состояниях. При ППС иногда выявляют гиперплазию гипофиза (размер >1 см). У пациентов с ППС реже диагностируют синдром «пустого турецкого седла», нежели у пациентов с гипофункцией гипофиза. Синдром «пустого турецкого седла» выявляют у 10% детей, которым проводят обследование в связи с подозрением на заболевание гипоталамо-гипофизарной системы, включая гипогонадотропный гипогонадизм [810].

Преждевременное появление лобкового оволосения, увеличение размеров полового члена и другие признаки вирилизации у мальчиков при отсутствии увеличения размера яичек или печени предполагают наличие вирилизирующей ВГН, вирилизирующей опухоли надпочечников или в редких случаях — синдрома Кушинга. Для отличия ВГН от вирилизирующей опухоли надпочечника возможно определение концентрации 17-гидроксипрогестерона и ДГЭАС в плазме крови и возможности их подавления при использовании глюкокортикоидов. При подавлении скорости роста повышается вероятность наличия первичного гипотиреоза или синдрома Кушинга. Повышение концентрации кортизола в плазме крови, свободного кортизола мочи, 17-гидроксикортикостероидов или кортизола в слюне после подавления дексаметазоном также подтверждает наличие синдрома Кушинга. Наличие лобкового оволосения и других признаков вирилизации у девочек, в частности увеличение размеров клитора, появление акне, изменение голоса на более глубокий, развитие мышечной ткани или появление скачка роста, связано с ВГН, вирилизирующей опухолью надпочеч-

https://t.me/medicina_free

ников или яичников. Наличие синдрома Кушинга, связанного с адренокортикальной карциномой, может приводить к вирилизации, ассоциированной со снижением роста. Вирилизирующая адренокортикальная карцинома способна проявляться настолько выраженным андрогенным эффектом, что проявления, характерные для синдрома Кушинга, не выявляют, поскольку в первую очередь отмечают быстрый рост и вирилизацию. Возможна секреция эстрадиола, а также андрогенов данными опухолями. Вирилизирующие опухоли яичников могут быть выявлены при УЗИ таза.

Появление лобкового оволосения при отсутствии других признаков полового созревания у мальчиков или девочек обычно связано с преждевременным адренархе, но может быть и первым признаком ППС или надпочечниковой вирилизации, связанной с другими причинами.

У девочек развитие молочных желез, ассоциированное с потускнением и утолщением слизистой оболочки влагалища, а также увеличение малых половых губ указывают на выраженный синтез эстрогенов или ятрогенное их воздействие. Дифференциальная диагностика включает ППС, опухоль, секретирующую эстрогены, и кисты яичников. О ППС говорят в тех случаях, когда концентрации гонадотропинов в плазме крови соответствуют подростковому уровню, при выявлении пульсовой секреции ЛГ, соответствующей пубертатному периоду, или при определении ответа ЛГ на введение ГнРГ или агониста ГнРГ, соответствующего пубертатному периоду. По данным одного отчета, у мальчика присутствовал сывороточный уровень ЛГ, соответствующий пубертатному периоду, что было связано с наличием гетерофильных антител, которые воздействовали на результаты анализа ЛГ и приводили к ложному повышению значений базального и стимулированного уровня ЛГ. После применения при анализе антимышиных антител значение ЛГ снизилось [811]. Как и во всех случаях, клиническое наблюдение должно соответствовать результатам лабораторных исследований, необходимо использовать высокочувствительные методы и валидные стандарты для детей.

В начале нормального полового созревания или при ППС у девочек концентрация эстрадиола соответствует препубертатному уровню на протяжении большей части суток, и однократного определения может быть недостаточно для оценки функций яичников [134].

При повышенной концентрации эстрадиола в плазме крови в сочетании со снижением уровня гонадотропинов причиной может быть эстроген-секретирующая киста или опухоль либо экзогенное воздействие эстрогенов. Опухоли яичника среднего размера можно выявить при бимануальной пальпации. Достижения в УЗИ органов таза позволяют определить контуры кист и опухолей яичника, а также размеры матки и толщину полоски эндометрия [104]. Эстроген-секретирующие опухоли яичника обычно сопровождаются повышением концентрации эстрадиола, однако в некоторых случаях кисты яичников ассоциируются с уровнем эстрадиола, соответствующим таковому для гранулезоклеточных опухолей. Проведение дифференциальной диагностики между этими кистами и опухолями яичников иногда требует проведения лапаротомии или лапароскопии. Обычно используют УЗИ органов таза и оценку уровня опухолевых маркеров. Почти всегда развитие молочных желез при отсутствии других эффектов эстрогенов связано с преждевременным телархе.

ГЕТЕРОСЕКСУАЛЬНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ: ФЕМИНИЗАЦИЯ У МАЛЬЧИКОВ И ВИРИЛИЗАЦИЯ У ДЕВОЧЕК

Мальчики. Феминизация у мальчиков до достижения возраста полового созревания происходит редко, иногда гинекомастия вызвана эстроген-секретирующей аденомой надпочечников или хорионэпителиомой. Сообщают о наличии гинекомастии у мальчика в возрасте 1 года с дефицитом 11β-гидроксилазы и у мальчиков с поздним дебютом ВГН [812].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Синдром избыточной активности ароматазы. Гинекомастия у мальчиков в препубертатном периоде может быть вызвана повышенной экстрагландулярной ароматизацией C19-стероидов надпочечникового происхождения, в частности андростендиона, с последующим увеличением экстрагландулярного образования эстрогенов, что носит как спорадический, так и семейный характер. Аутосомно-доминантное наследование приводит к избыточному синтезу эстрогенов из C19-предшественников с связи с гиперэкспрессией ароматазы, особенно в жировой ткани и коже. Это связано с мутациями *CYP19* — гена, кодирующего ароматазу, с набором функции, которая приводит к перестройке хромосом и формированию криптического промотора [813]. Сообщают о том, что при повышении уровня эстрона в сыворотке крови присутствует аутосомно-доминантный характер наследования препубертатной гинекомастии и гипогонадизма у взрослых, что не сопровождается снижением роста (при отсутствии повышения содержания эстрадиола или при его небольшом повышении). Создается впечатление, что у этих пациентов мутации гена *CYP19* отличаются от таковых в описанных ранее семьях с мутациями с приобретением функции, связанными с инверсиями гена [814]. По данным наблюдения, в одной семье из Турции причиной синдрома избытка ароматаз была вероятная перестройка между генами *CYP19* и *TRPM7* в локусе хромосомы 15q21.2 [815]. В недавнем исследовании было показано, что синдром избыточной активности ароматаз вызван дупликациями в гене *CYP19A1*, а также простыми и сложными перестройками, вызванными механизмами, обусловленными рекомбинацией и репликацией, не связанными с известными изменениями, сопровождающимися перестройкой ДНК или поздним временем репликации [816]. Предполагают, что это состояние представляет собой уникальную модель развития геномных расстройств у человека.

Феминизирующие опухоли яичек. Феминизирующие опухоли яичек могут вызывать гинекомастию у мальчиков в возрасте меньше 6 лет с синдромом Пейтца–Егерса [817]. По данным исследования яичек, в препубертатном возрасте ароматаза отсутствует или представлена в минимальном количестве, однако в позднем пубертатном периоде она присутствует в максимальном объеме. В норме в яичках ароматаза преимущественно представлена в клетках Лейдига, однако при опухолях яичек из клеток Сертоли или Лейдига (то есть ассоциированных с синдромом Пейтца–Егерса) клетки Сертоли в составе опухоли синтезируют ароматазу. Возможно увеличение обоих яичек, при гистологическом исследовании выявляют опухоли из половых тяжей или клеток Сертоли, которые формируют кольцевидные канальцы и часто характеризуются наличием участков кальцификации. Повышение секреции эстрадиола было отмечено в базальном состоянии, и оно еще сохранялось после применения ХГЧ. В остальном феминизирующие опухоли из клеток Сертоли очень редко развиваются у мальчиков [818]. УЗИ и/или МРТ яичек помогают установить диагноз.

В одной серии наблюдений 5% из группы, включающей 581 мальчика, которых направили для обследования по поводу гинекомастии, находились в препубертатном периоде развития (средний возраст 9 лет), у 93% случаев не было выявлено причины гинекомастии [819]. У 6 мальчиков была зарегистрирована спонтанная регрессия гинекомастии, у 15 не отмечено изменений, у 6 других изменения нарастали. Препубертатная гинекомастия может быть также связана с нейрофиброматозом.

ДЕВОЧКИ

Вирилизация, связанная с надпочечниками. Вирилизация у девочек указывает на органическое поражение, за исключением случаев преждевременного адренархе. ВГН, связанная с дефицитом 21-гидроксилазы или 11β-гидроксилазы, а также с андроген-синтезирующими опухолями надпочечников, может вызывать развитие вирилизации (см. предшествующее обсуждение возникновения вирилизации у мужчин). При неклассических формах врожденной гипоплазии надпочечников или фор-

https://t.me/medicina_free

мах с поздним началом не выявляют наружные половые признаки промежуточного типа, однако есть данные о действии андрогенов в препубертатном периоде или подростковом возрасте. Дефицит 3β-HSD/Δ4,5-изомеразы представляет собой редкий тип врожденной гипоплазии надпочечников, который характеризуется повышением уровней Δ5-17Р, ДГЭА и ДГЭАС, а также снижением секреции альдостерона и кортизола в тяжелой форме. У пациенток с тяжелым поражением возможен дефицит минералокортикоидов и глюкокортикоидов, и они могут умереть в грудном возрасте. Избыточное образование андрогенов надпочечников приводит к вирилизации во внутриматочном периоде, а также к формированию наружных половых органов промежуточного типа, в том числе к увеличению размеров клитора у девочек, при этом после рождения вирилизация продолжается. Более легкие формы этого поражения могут вызывать гирсутизм. У женщин с фенотипом 46,XY, а также с неполными формами синдрома резистентности к андрогенам или дефицитом 17β-HSD типа 3 возможны как вирилизация, так и развитие молочных желез к моменту ожидаемого полового созревания. Дефицит ароматазы, связанный с мутациями гена *CYP19*, кодирующего ароматазу, ассоциируется с внутриматочной маскулинизацией внешних половых органов у пациенток с фенотипом 46,XX, а также с прогрессирующей вирилизацией, отсутствием женских вторичных половых признаков, образованием множественных кист яичников по достижению возраста полового созревания, высоким ростом и остеопенией [242, 244, 270, 272].

При синдроме Кушинга, связанном с раком надпочечников, обычно возникает задержка роста в сочетании с вирилизацией, ожирением и лунообразным лицом или без этих признаков. Стрии могут появляться только через несколько месяцев или лет.

Синдром резистентности к глюкокортикоидам характеризуется различными проявлениями. У некоторых пациенток выявляют такие признаки гиперандрогении, как появление акне, гирсутизм, облысение по мужскому типу, нерегулярность менструальных циклов, а также олигоановуляция и неспособность к оплодотворению [820]. Применение дексаметазона обеспечивает снижение избыточной секреции андрогенов надпочечниками, вирилизации и увеличению костного возраста, которые выявляют при резистентности к глюкокортикоидам.

Вирилизирующие опухоли яичников. Наиболее частая вирилизирующая опухоль яичников — адренобластома, которая также носит название «опухоль яичника из клеток Сертоли», но она редко встречается у детей [771]. Недавно было показано, что соматические миссенс-мутации влияют на РНКазный домен IIIb DICER1, что изменяет функцию DICER1 таким образом, что нарушение процессинга микроРНК может приводить к онкогенным изменениям. Данные мутации часто выявляют в этих неэпителиальных опухолях яичников [821].

Еще более редкие источники андрогенов — опухоли из липоидных клеток яичников и гонадобластомы яичников.

ВАРИАЦИИ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Преждевременное телархе. Одностороннее или двустороннее увеличение молочных желез без других признаков полового созревания (например, оволосения в области половых органов, роста малых половых губ и матки) нередко встречается в грудном и детском возрасте и получило название «преждевременное телархе». Это нарушение обычно происходит к 2-му году жизни (>80% случаев) и редко остается до >4 лет [822]. По данным ретроспективного исследования в штате Миннесота, частота преждевременного телархе составила 21,2 на 100 000 пациенто-лет, 60% случаев было выявлено у пациенток в возрасте от 6 мес до 2 лет, в большинстве случаев состояние регрессировало в течение 6 мес — 6 лет после установления диагноза, хотя в некоторых случаях оно сохранялось до подросткового возраста. По данным наблюдения в течение 10–35 лет, это состояние не оказывало неблагоприятного дей-

https://t.me/medicina_free

ствия на здоровье, рост или способность к оплодотворению [789]. Обычно в случае увеличения молочных желез в течение нескольких месяцев наступает регресс, однако иногда это состояние сохраняется на протяжении нескольких лет или до наступления нормального подросткового возраста. Приблизительно у половины девочек развитие молочных желез носит циклический характер и длится 3–5 лет, такую картину обнаруживают при появлении первых признаков в возрасте старше 2 лет [823]. Обычно при этом не происходит формирования четко выраженных соска и ареолы, а также редко встречается эстроген-индуцированное утолщение и потускнение слизистой оболочки влагалища. Иногда происходит увеличение размеров матки, по данным УЗИ (объем >1,8 мл, длина >36 мм). Наиболее чувствительным и специфическим методом, позволяющим различить преждевременное телархе и раннее [104] ППС, служит измерение эллипсоидного объема матки (V = продольный диаметр × переднезадний диаметр × поперечный диаметр × 0,523). Этот метод обеспечивает определение на более ранних сроках по сравнению с ответом ЛГ на введение ГнРГ или агониста ГнРГ. Рост соответствует норме.

Эти доброкачественные самоограничивающиеся нарушения совместимы с нормальным половым созреванием в соответствующем возрасте, обычно необходимы только психологическая поддержка и наблюдение за пациенткой. Однако появление преждевременного телархе иногда может быть предвестником полового созревания в дальнейшем. Несмотря на то обстоятельство, что развитие вскоре после рождения и до достижения 2 лет сопряжено с более высоким шансом регрессии, в 14% случаев, по данным двух крупных серий наблюдений, зарегистрировано прогрессирование вне зависимости от возраста наступления преждевременного телархе [823]. Поскольку развитие молочных желез может носить односторонний характер, важно помнить о возможности такого состояния у девочек с односторонним развитием молочной железы, чтобы избежать лишних волнений по поводу возможной опухоли у родителей и ненужного хирургического вмешательства. Удаление тканей молочной железы при преждевременном телархе может привести к невозможности развития молочной железы в дальнейшем. В отдельных случаях УЗИ молочной железы позволяет отличить одностороннее преждевременное телархе от менее доброкачественных состояний. Наиболее частой причиной объемного образования молочной железы у девочки в пубертатном возрасте бывает фиброаденома, и хотя возможно метастатическое поражение молочной железы в подростковом возрасте, рак молочной железы у молодых пациенток чрезвычайно редко встречается.

Содержание эстрадиола в плазме крови соответствует препубертатному уровню, по данным большинства стандартных исследований, однако при использовании высокочувствительного биологического анализа для определения концентрации эстрогенов отмечают некоторое повышение у пациенток с преждевременным для данного возраста телархе [824]. Вместе с тем обычно не выявляют существенного увеличения уровня TeBG в плазме крови или содержания тироксин-связывающего глобулина, который служит индикатором действия эстрогенов на циркулирующие белки плазмы крови, хотя сообщают об умеренном повышении количества TeBG для данного возраста. При уроцитографии часто обнаруживают действие эстрогенов на плоские клетки эпителия в матке [745, 825].

Концентрация сывороточного ФСГ может соответствовать уровню подросткового возраста. Выявлена пульсирующая секреция ФСГ в ночное время, а содержание ФСГ при применении ГнРГ может увеличиваться для данного хронологического возраста, при этом соотношение ФСГ/ЛГ выше при преждевременном телархе по сравнению со здоровыми девочками или при ППС. Вместе с тем результаты исследования могут соответствовать таковым у девочек в препубертатном периоде в норме.

Как заявлено для некоторых рецидивирующих кист яичников, преждевременное телархе связано с ответом яичников на транзиторное повышение уровня ФСГ и, воз-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

можно, с различной чувствительностью яичников к ФСГ. Во всех случаях ответ ЛГ на введение ГнРГ соответствует препубертатному возрасту [397, 826]. У девочек с преждевременным телархе содержание ингибина В и ФСГ в плазме крови выше, чем в контрольной группе, при этом диапазон соответствует таковому у пациенток с ППС. О концентрациях активина не сообщают. Возможная роль паракринного фактора гипофиза в стимуляции ФСГ независимо от ГнРГ неизвестна.

По данным УЗИ яичников часто выявляют одну или несколько кист размерами больше 0,5 см, которые исчезают и появляются снова, что обычно коррелирует с изменениями размеров молочных желез, однако объем яичников и матки соответствует препубертатному возрасту [104]. В клинической практике редко обнаруживают эти кисты на момент презентации и по данным УЗИ.

Бурно развивающееся телархе описывают как преждевременное в сочетании с более ранним костным возрастом и увеличением скорости роста, которые связаны с действием эстрогенов. Данные оценки эндокринных показателей в базальном состоянии соответствуют нормальному препубертатному возрасту, однако после стимуляции ГнРГ-агонистом уровень ФСГ (но не ЛГ) выше, чем в контрольной группе или у пациентов с ППС. Мутации гена *GNAS1* с вовлечением перестановки аргинина и гистидина в положении 201 ассоциируются с выраженным преждевременным или усиленным телархе и ранним менархе [663].

К сожалению, в настоящее время отсутствуют рекомендации, которые позволяли бы определить, в каких случаях у девочек будет прогрессирование при преждевременном телархе с формированием ППС. Клиническое наблюдение обязательно для выявления характера течения заболевания.

Преждевременное изолированное менархе. Иногда у девочек начинаются периодические вагинальные кровотечения в возрасте от 1 до 9 лет без появления сопутствующих признаков вторичного полового созревания. Кровотечения могут длиться в возрасте от 1 до 6 лет и затем исчезать. По достижении нормального возраста полового созревания (через 3–11 лет) происходит нормальное формирование вторичных половых признаков и менструального цикла в сочетании с нормальной скоростью роста. Показано, что у женщин с этим вариантом полового созревания по достижении пубертата способность к оплодотворению соответствует норме. Причина этого нарушения неясна, однако она может быть сходна с таковой при преждевременном телархе. Отмечают преобладание секреции ФСГ, однако секреция гонадотропинов не соответствует таковой при ППС [827]. Изолированное менархе возможно до появления других признаков ППС у пациентов с синдромом Мак-Кьюна–Олбрайта, а также при ППС у пациенток с ювенильным гипотиреозом.

До установления диагноза преждевременного менархе необходимо исключить все другие причины вагинального кровотечения и преждевременной секреции эстрогенов, а также воздействие экзогенных эстрогенов. К числу возможных других причин относятся злокачественные опухоли, гранулемы, инфекции влагалища или шейки матки, а также наличие инородного тела. Показано тщательное обследование на предмет наличия травмы, например связанной с половым насилием. При пролапсе мочеточника возможен ошибочный диагноз «вагинальное кровотечение».

Преждевременное адренархе (пубархе) — преждевременное появление лобкового или подмышечного оволосения, реже запаха потовых желез, комедонов и акне, причем при отсутствии других признаков пубертата или вирилизации. Это состояние характеризуется преждевременной легкой гиперандрогенией со стороны надпочечников [404, 828]. Термин «преждевременное адренархе» описывает повышение сывороточной концентрации андрогенов надпочечников, которые вызывают появление лобкового оволосения. В прошлом такой диагноз устанавливали при появлении клинических признаков до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков. Хотя в настоящее время возраст 9 лет по-прежнему расценивают как нормальный для мальчиков, для

https://t.me/medicina_free

девочек американского происхождения 8 лет уже нельзя использовать как пограничный возраст — в соответствии с результатами исследования PROS [14], описанными ранее (средний возраст представлен в табл. 3.1). Мы рекомендуем при установлении диагноза преждевременного пубархе ориентироваться на возраст моложе 6 лет у девочек афроамериканского происхождения и моложе 7 лет у европеоидных девочек американского происхождения. Это должно повлиять на возраст начала проведения лабораторных исследований при отсутствии других признаков вирилизации, в частности увеличения клитора или быстрого роста.

У девочек преждевременное адренархе встречается приблизительно в 10 раз чаще, чем у мальчиков [258, 829, 830]. Распространенность этого состояния возрастает у детей с патологией ЦНС без четко выраженных половых различий. При отсутствии других неврологических проявлений возможны отклонения данных электроэнцефалограммы. Семейное наследование нехарактерно. Преждевременное адренархе часто характеризуется медленным прогрессированием и не оказывает неблагоприятного действия в отношении нормального прогрессирования гонадархе или окончательного роста во взрослом возрасте. Вместе с тем показано наличие взаимосвязи между снижением роста плода, которое приводит к внутриутробной задержке роста и последующему рождению плода с низкой массой тела, и повышенной частотой преждевременного адренархе, гиперинсулинизма и овариальной гиперандрогении во взрослом возрасте, хотя в различных этнических группах эта связь может носить различный характер [831].

Концентрации ДГЭА, ДГЭАС, андростендиона, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона и Δ5-17Р сопоставимы со значениями, соответствующими нормальной 2-й стадии лобкового оволосения. При стимуляции АКТГ происходит повышение сывороточных концентраций ДГЭА и ДГЭАС, а также экскреции 17-кетостероидов с мочой, однако концентрации 17-гидроксипрогестерона и Δ5-17Р в плазме крови не возрастают до уровней, соответствующих таковым у пациенток с вирилизирующими формами ВГН [780]. В отношении некоторых девочек с преждевременным адренархе сообщали о сокращении числа кодонов в гене *AR*, что указывает на увеличение чувствительности к андрогенам. Это позволяет предполагать, что в основе этого состояния лежат не высокие уровни андрогенов как таковые, а повышенная чувствительность к низкому содержанию андрогенов. Как и в случае с ВГН, применение дексаметазона позволяет снизить секрецию андрогенов надпочечников и их предшественников. У пациентов с преждевременным адренархе сывороточные уровни гонадотропинов в базальном состоянии и после введения ГнРГ соответствуют препубертатному уровню [397]. Преждевременное адренархе возникает независимо от гонадархе и связано не с увеличением секреции ГнРГ или АКТГ, а с каким-то другим неизвестным фактором. Костный возраст, рост и масса тела несколько выше ожидаемых, исходя из хронологического возраста, однако обычно у таких пациентов регистрируют нормальный рост во взрослом возрасте. Исключения составляют те редкие пациенты, у которых необычно высокий уровень андрогенов надпочечников, гирсутизм, акне, а костный возраст более чем на 2 года или более чем на 2,5 SD превосходит среднее значение для данного хронологического возраста [832]. По данным исследования, в котором под наблюдением находились 20 девочек, функциональная гиперандрогения надпочечников при преждевременном адренархе отмечена только в детском возрасте.

Преждевременное адренархе можно рассматривать как нормальный вариант дифференцировки роста и функционирования сетчатой зоны коры надпочечников, который регулируется по мере развития ребенка, а биохимически проявляется преждевременным повышением концентрации ДГЭАС в плазме крови более 40 мкг/дл [259]. Это, вероятно, связано с независимым увеличением 17,20-лиазной активности в развивающейся сетчатой зоне. Такая активность обусловлена повышенным

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

фосфорилированием сериновых и треониновых остатков в ферменте CYP17, а также избыточным содержанием цитохрома *b5* и таких веществ, служащих донаторами электронов, как цитохром P450-оксидоредуктаза и цитохром *b5*, которые являются обязательными факторами для 17,20-лиазной активности данного функционального микросомального фермента (см. рис. 3.36) [780]. При повышении уровня внутринадпочечникового кортизола возможно ингибирование активности 3β-HSD, что приводит к повышению содержания ДГЭА, в соответствии с данными *in vitro* [828]. Тем не менее факторы, стимулирующие развитие и функционирование сетчатой зоны независимо от АКТГ, остаются неизвестными.

Преждевременное пубархе может быть проявлением неклассической формы ВГН с дефицитом 21-гидроксилазы, вызванной гомозиготной или сложной гетерозиготной миссенс-мутацией гена *CYP21* [833]. Это состояние легко определить по ответу 17-гидроксипрогестерона плазмы крови на введение АКТГ, которое по меньшей мере на 6 SD выше среднего показателя. У детей с явными признаками преждевременного адренархе распространенность дефицита 21-гидроксилазы невелика, за исключением некоторых этнических групп (например, латиноамериканцы, итальянцы, евреи ашкенази и т.д.), у которых распространенность достигает 20–30%.

Причина легкого дефицита активности 3β-HSD неизвестна, однако она может носить многофакторный характер и приводить к широкому спектру возможностей секреции сетчатой зоны. Отмечен семейный характер данного заболевания, при этом выявлен доминантный характер наследования повышенного уровня андрогенов и предшественников андрогенов надпочечников, который проявляется как преждевременное пубархе [829]. У пациенток с более поздним началом заболевания развиваются гирсутизм и ановуляция. Ряд исследователей предложили стандарты определения гормонов для установления диагноза дефицита 3β-HSD в тех случаях, когда установлено явное преждевременное пубархе. Они указали, что значения Δ5-17P под действием стимуляции АКТГ должны превышать 294 нмоль/л или быть на 54 SD выше среднего значения для 2-й стадии по Таннеру (17±5 нмоль/л), либо соотношение Δ5-17P и кортизола (F) должно составлять не менее 363, что на 3,0 SD выше среднего соотношения 20±5. В исследованиях, где изучали связь генотипа и результатов анализа уровня гормонов в базальном состоянии и после стимуляции АКТГ, было показано, что для подтверждения истинного дефицита 3β-HSD при генетической идентификации заболевания необходимо наличие существенного возрастания соотношения Δ5-17P и кортизола. Это редкое состояние у пациентов, у которых отмечают подтвержденное преждевременное адренархе [834]. Вместе с тем у пациенток с различными признаками, указывающими на СПКЯ, возможны менее выраженное повышение этих значений и клиническая картина нарушения активности 3β-HSD в надпочечниках при отсутствии мутации гена, кодирующего фермент. У этих детей с преждевременным пубархе устанавливают развитие клинически выраженного СПКЯ в более позднем возрасте.

Фенотип при преждевременном пубархе также ассоциируется с более редкой формой неклассического дефицита 11β-гидроксилазы. Мутация гена *HSD3B2* или *HSD3B1* бывает редкой причиной преждевременного пубархе, избыточного адренархе и гирсутизма у девочек-подростков и у женщин.

ДГЭА стимулирует активность сальных желез [835], и у некоторых детей без признаков лобкового оволосения могут появляться препубертатные акне и комедоны в сочетании с повышением сывороточной концентрации ДГЭАС. Это указывает на то обстоятельство, что преждевременное адренархе может проявляться таким образом [118]. Более выраженные андрогенные эффекты (например, увеличение размеров клитора или пениса, быстрый рост, гирсутизм, появление «грудного» голоса) позволяют исключить преждевременное адренархе и указывают на более тяжелые формы гиперандрогении.

https://t.me/medicina_free

Несмотря на то что преждевременное адренархе обычно расценивают как доброкачественное состояние, которое не сопряжено с каким-либо существенным отдаленным риском, накапливаются данные, указывающие на то обстоятельство, что у девочек с преждевременным адренархе повышен риск развития функциональной овариальной гиперандрогении и СПКЯ, гиперинсулинемии, акантокератодермии и дислипидемии в подростковом и взрослом возрасте, особенно при снижении роста плода и низкой массе тела при рождении [830]. У таких девочек значения ИМТ соответствуют таковым в контрольной группе, однако у них отмечают иное распределение жира и бóльшую вероятность увеличения окружности талии в сочетании с признаками инсулинорезистентности [836]. Концепция усиленного адренархе была впервые предложена в отношении детей с состояниями, предшествующими развитию СПКЯ. В настоящее время эта концепция включает редкие случаи преждевременного адренархе в сочетании с избыточным ответом Δ5-17Р, ДГЭАС и андростендиона на введение АКТГ у женщин с функциональной гиперандрогенией надпочечников.

Недавно сообщили о пациентке с преждевременным адренархе, опережающим фактический костный возраст, обильными акне, гиперандрогенической ановуляцией, очень низким содержанием ДГЭАС и повышенными уровнями андрогенов, указывающими на мутацию PAPSS2 — фермента, генерирующего сульфатный донор 3'-фосфоаденозин-5'-фосфосульфата (PAPS), который нужен для превращения ДГЭА в ДГЭАС под действием фермента SULT2A1. Несмотря на то что у ребенка было описано преждевременное пубархе, действие андрогенов было более выраженным, чем обычно отмечают при этом состоянии. Содержание ДГЭА соответствовал возрасту, однако был обнаружен повышенный уровень андростендиона в связи с недостаточным формированием ДГЭАС, который снижает степень конверсии ДГЭА в андростендион. Обычно такое состояние указывает на овариальную причину вирилизации. Такой моногенный дефект необходимо учитывать при дифференциальной диагностике у пациентов с преждевременным адренархе [260].

СПКЯ — наиболее частое эндокринное заболевание, его частота составляет до 10% [837]. Характерные признаки этого состояния — гиперандрогения, гирсутизм [838], ановуляция, аменорея или олигоменорея, а также инсулинорезистентность. Отмечают компенсаторную гиперинсулинемию с сопутствующим риском значительных метаболических нарушений, включая сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию и повышенный риск ишемической болезни сердца, а также приблизительно в 50% случаев ожирения. По многочисленным проявлениям СПКЯ рассматривают как состояние, эквивалентное метаболическому синдрому у женщин. Обзор 2013 г. по диагностическим критериям подтверждает возможность использования роттердамских критериев для установления диагноза и обращает внимание на слабые стороны этого метода. Таким образом, диагноз основан на наличии двух из нижеперечисленных критериев: избытка андрогенов, дисфункции яичников или СПКЯ [633]. Некоторые исследователи предпочитают использовать термин «избыток андрогенов с гиперинсулинемией» как лучший индикатор причины данного нарушения в свете того факта, что само наличие поликистозных яичников не считают обязательным для установления диагноза [831]. Действительно, критерии наличия поликистозных яичников требуют установления морфологического диагноза поликистозных яичников, с выявлением большего количества фолликулов (более 25, по данным УЗИ) — по сравнению с роттердамскими критериями, и стандарты все еще могут измениться [839]. В настоящее время рассматривают возможность использования АМГ для установления диагноза СПКЯ, однако это остается неясным в связи с различиями критериев исследования и в анализах, которые используют для представления значений АМГ [840]. По меньшей мере, можно сказать, что уровень АМГ коррелирует с выраженностью поликистозного поражения яичников и повышенным уровнем

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

андрогенов во многих исследованиях, что в дальнейшем может стать критерием для установления диагноза.

Преждевременное адренархе в некоторых популяциях представляет собой фактор риска развития СПКЯ в дальнейшем и функциональной овариальной гиперандрогении у подростков и взрослых женщин. Величина этого риска неизвестна, однако создается впечатление, что она невелика, за исключением девочек с низкой массой тела при рождении в анамнезе [841]. Вместе с тем также важный фактор риска развития СПКЯ — быстрый набор массы тела у плода, рожденного с низкой массой тела, риск может быть сопряжен даже с недоношенностью. По данным исследования на группе из 880 девочек в возрасте 8 лет, сывороточные уровни андростендиона и ДГЭАС были напрямую связаны с прибавкой массы тела в возрасте от 1 до 3 лет и массой тела на момент обследования, а также косвенно связаны с массой тела при рождении [842]. Вместе с тем в голландском исследовании не удалось подтвердить наличие такой взаимосвязи между увеличением частоты преждевременного адренархе и массой тела при рождении у 181 пациентки с низкой массой тела при рождении — по сравнению с данными по 170 пациенткам с массой тела, соответствующей гестационному возрасту [843].

В определенных этнических группах, особенно у девочек афроамериканского и латиноамериканского происхождения, отмечают более выраженную связь преждевременного адренархе с развитием метаболического синдрома (ожирения, гиперинсулинемии, дислипидемии и другими факторами, повышающими риск ишемической болезни сердца в дальнейшем), а также с развитием СПКЯ в позднем подростковом и раннем взрослом возрасте, особенно если преждевременное адренархе сопровождается снижением чувствительности к инсулину и акантокератодермией [844].

Как было освещено выше, гиперинсулинемия ассоциируется с различными метаболическими и эндокринными нарушениями, а также с функциональной овариальной гиперандрогенией, которая в некоторых случаях проявляется преждевременным адренархе. Основной подход к лечению СПКЯ состоит в изменении образа жизни, и, хотя он позволяет достичь успеха [845], частота неудач также существенна. Часто рекомендуют использование пероральных контрацептивов, однако их можно рекомендовать скорее для нивелирования проявлений, нежели для устранения причины — инсулинорезистентности и избыточного образования жировой ткани. Тем не менее использование пероральных контрацептивов, обладающих прогестагенным и антиандрогенным действием, может способствовать регулированию менструального цикла [831], хотя в настоящее время долгосрочные исследования контрацептивов, обладающих прогестагенным действием у подростков с СПКЯ, отсутствуют [846]. В лечение СПКЯ был внедрен терапевтический подход, основанный на снижении инсулинорезистентности, особенно с использованием инсулиносенситайзеров. Наиболее часто применяют метформин, поскольку он характеризуется небольшим количеством неблагоприятных эффектов и терапевтической эффективностью. Ряд данных поддерживает безопасность и эффективность его применения у подростков с инсулинорезистентностью [831], хотя метформин не рекомендован FDA для применения у таких пациенток. Несмотря на то обстоятельство, что флутамид в высоких дозах может вызывать гепатотоксичность, этот препарат в низкой дозе (1 мг/кг) безопасен и эффективен у молодых женщин с гирсутизмом, по данным наблюдений (однако аналогичный профиль безопасности при ожирении или стеатогепатите подтвержден не был) [847]. При использовании этого препарата, обладающего тератогенными свойствами, обязательны отказ от половой жизни или использование контрацептивов. Тиазолидиндионы не рекомендованы к использованию в связи с недостаточной безопасностью [633].

В исследовании с участием девочек, у которых недавно наступило менархе, с низкой массой тела и преждевременным адренархе в анамнезе и, соответственно, повы-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

шением риска развития СПКЯ метформин позволял предотвратить такое течение заболевания [841]. Создавалось впечатление, что лечение девочек в возрасте 8 лет с исходными факторами риска снижает риск, по данным краткосрочных исследований. Благоприятное действие на внешние данные, уровень дислипидемии, инсулинорезистентности и другие параметры отмечены только во время терапии, после отмены метформина эти факторы риска возобновляли свое действие. При применении комбинации метформина и пероральных контрацептивов было зарегистрировано снижение массы тела [848].

Гинекомастия у подростков. В норме у мальчиков, обычно на ранних стадиях пубертатного периода, отмечают одностороннее увеличение молочной железы (приблизительно в 25% случаев) [849] или двустороннее увеличение молочных желез (приблизительно 50–65% мальчиков). Это обычно происходит в возрасте 14–14,5 года или в период, когда лобковое оволосение достигнет 3–4-й стадии. У этих мальчиков концентрации тестостерона и эстрогенов в плазме крови соответствуют стадии полового созревания. Ряд исследователей предположили, что причина состоит в соотношении эстрогенов и андрогенов или в увеличении соотношения тестостерона и ДГТ. В проспективном исследовании у подростков с гинекомастией зарегистрированы средняя концентрация свободного тестостерона, более низкая масса тела, более высокие уровни TeBG в плазме крови и тенденция к более раннему началу полового созревания или более быстрому его прогрессированию [849]. В одном исследовании отмечено существенное снижение отношения концентрации андростендиона в плазме крови к эстрону и эстрадиолу, а также исходное низкое отношение ДГЭАС к эстрону и эстрадиолу у мальчиков с гинекомастией в пубертатном периоде, у которых отмечено нормальное отношение эстрона и эстрадиола в плазме крови к тестостерону. Заявлено, что снижение синтеза андрогенов надпочечниками или (более вероятно) повышение периферической конверсии андрогенов надпочечников в эстрогены представляло собой фактор риска развития гинекомастии в пубертатном периоде [850].

Исследования антагонистов рецепторов к эстрогенам (например, тамоксифена, ралоксифена) выглядят многообещающими, однако необходимо дополнительное изучение [851]. Применение андрогенов показало смешанные результаты при гинекомастии. В одном исследовании с участием мальчиков (средний возраст 13 лет) с гинекомастией, с применением анастрозола на протяжении в среднем 7 мес было показано существенное уменьшение области молочной железы (63%) и ее объема (53%), как по данным мануального обследования, так и при УЗИ, по сравнению с тактикой активного наблюдения [852]. Вместе с тем рекомендовано проведение более крупных исследований для подтверждения пользы данного подхода, поскольку в другом аналогичном исследовании таких результатов выявлено не было.

В пубертатном периоде гинекомастия обычно разрешается спонтанно через 1–2 года после появления, и часто адекватным лечением остаются психологическая поддержка и наблюдение. Тем не менее у некоторых мальчиков отмечают выраженную гинекомастию, и если она присутствует более 2 лет (5–20% в различных исследованиях), вероятно, что она сохранится. У этих детей возможен достаточно выраженный психологический стресс и может потребоваться редукционная маммопластика. На самом деле психологический стресс, как показывает практика, не связан с длительностью или тяжестью состояния, и при наличии адекватного восприятия рекомендована психологическая консультация [853]. Альтернативным подходом служит липосакция, однако ее эффективность при гинекомастии у подростков пока не доказана. При нелеченой устойчивой гинекомастии она сохраняется и во взрослом возрасте. Гистологическое исследование у пациентов с физиологической гинекомастией редко выявляет наличие рака, поэтому проведение регулярного обследования может не потребоваться [854].

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Гинекомастия — компонент синдрома Кляйнфелтера, анорхии, первичного и вторичного гипогонадизма, дефектов биосинтеза тестостерона, повышения активности ароматазы в жировой и других тканях (синдром избыточной активности ароматазы), при опухолях клеток Сертоли, избыточном воздействии эстрогенов, содержащихся в мясе или косметических средствах, а также вариантов синдромов андрогенорезистентности, включая синдромы Роузвотера (семейный гипогонадизм и гинекомастия) и Райфенстайна (гипоспадия, гипогонадизм и гинекомастия). Как правило, эти нарушения характеризуются наличием типичных изменений или факторов окружающей среды, которые позволяют дифференцировать это состояние с гинекомастией и которые в норме отмечают в пубертатном периоде [562]. Описано развитие гинекомастии при применении таких препаратов, как циметидин, спиронолактон, препараты наперстянки и фенотиазины; при проведении терапии ГР, а также при использовании марихуаны. Синдром избыточной активности ароматазы был описан ранее.

Макроорхидизм описывают как увеличение яичек в 2 раза для данного возраста без андрогенизации. Это редкое проявление синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта [778], и это состояние иногда выявляют у мальчиков в препубертатном периоде с длительно существующим первичным гипотиреозом. Эта форма увеличения яичек, как показано, связана с повышением секреции ФСГ, независимо от увеличения повышения секреции ЛГ в пубертатном периоде или от пубертатного ответа секреции ЛГ на введение ГнРГ. Остаточная ткань надпочечников в яичках при ВГН может вызывать двусторонний макроорхидизм, так же как и лимфома. При синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта активирующая мутация в гене $G_s\alpha$, который в первую очередь экспрессируется на клетках Сертоли, может вызывать развитие макроорхидизма в связи с пролиферацией клеток Сертоли и их гиперфункцией с повышенной концентрацией ингибина B и АМГ в сыворотке крови, при отсутствии повышения уровня тестостерона в связи с гиперплазией клеток Лейдига, повышения содержания гонадотропинов или появления признаков полового созревания [295]. Макроорхидизм — проявление тяжелого дефицита ароматазы у молодых взрослых мужчин [272], а также у мужчин с ФСГ-секретирующей макроаденомой гипофиза. Двустороннее увеличение яичек (объем яичек 26 мл) у взрослых также может быть вариантом нормы [855]. Можно сделать вывод о том, что некоторые случаи двустороннего макроорхидизма связаны с гетерозиготной конститутивной активирующей мутацией ФСГ-рецептора. Как было отмечено ранее, увеличение яичек в препубертатном возрасте описано при делеции одной пары нуклеотидов в кодоне 434 (1301delT) гена *NR0B1/DAX1*, что привело к тому, что уровни тестостерона и гонадотропинов соответствовали препубертатному возрасту [717]. Увеличение яичек отмечают в ходе терапии ингибиторами ароматазы.

Синдром ломкой X-хромосомы ассоциируется с задержкой развития, удлиненным лицом и большими размерами ушных раковин, которые выделяются на лице, а также макроорхидизмом у 80% мальчиков в пубертатном периоде. Макроорхидизм можно выявить только при тщательном обследовании. Увеличение яичек связано с увеличением объема интерстициальной ткани и избыточным ростом соединительной ткани, включая чрезмерное образование передканальцевых коллагеновых волокон при отсутствии увеличения семявыносящих канальцев. Увеличение размера яичек можно продемонстрировать в препубертатном периоде у большинства пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы, однако истинный макроорхидизм (>4 см) отмечают только в позднем препубертатном периоде [856].

https://t.me/medicina_free

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Grumbach M.M. Onset of puberty // Berenberg S.R. (ed.). Puberty, Biologic and Social Components. Leiden, The Netherlands: H.E. Stenfert Kroese, 1975. P. 1–21.

2. Bogin B. Childhood, adolescence, and longevity: a multilevel model of the evolution of reserve capacity in human life history // Am. J. Hum. Biol. 2009. Vol. 21. N. 4. P. 567–577.

3. Gluckman P.D., Hanson M.A. Changing times: the evolution of puberty // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 26–31.

4. Gluckman P.D., Bergstrom C.T. Evolutionary biology within medicine: a perspective of growing value // BMJ. 2011. Vol. 343. P. d7671.

5. Verkauskiene R., Petraitiene I., Albertsson Wikland K. Puberty in children born small for gestational age // Horm. Res. Paediatr. 2013. Vol. 80. N. 2. P. 69–77.

6. Sloboda D.M., Hart R., Doherty D.A. et al. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 1. P. 46–50.

7. Tam C.S., de Zegher F., Garnett S.P. et al. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 11. P. 4369–4373.

8. Ong K.K., Emmett P., Northstone K. et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 5. P. 1527–1532.

9. Tanner J.M. A History of the Study of Human Growth. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1981.

10. Wyshak G., Frisch R.E. Evidence for a secular trend in age of menarche // N. Engl. J. Med. 1982. Vol. 306. P. 1033–1035.

11. Biro F.M., Huang B., Crawford P.B. et al. Pubertal correlates in black and white girls // J. Pediatr. 2006;148. N. 2. P. 234–240.

12. Must A., Phillips S.M., Naumova E.N. et al. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? // Am. J. Epidemiol. 2002. Vol. 155. N. 7. P. 672–679.

13. Artaria M.D., Henneberg M. Why did they lie? Socio-economic bias in reporting menarcheal age // Ann. Hum. Biol. 2000. Vol. 27. N. 6. P. 561–569.

14. Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C. et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network // Pediatrics. 1997. Vol. 99. P. 505–512.

15. Coleman L., Coleman J. The measurement of puberty: a review // J. Adolesc. 2002. Vol. 25. N. 5. P. 535–550.

16. Rockett J.C., Lynch C.D., Buck G.M. Biomarkers for assessing reproductive development and health: part 1 – pubertal development // Environ Health Perspect. 2004. Vol. 112. N. 1. P. 105–112.

17. Shirtcliff E.A., Dahl R.E., Pollak S.D. Pubertal development: correspondence between hormonal and physical development // Child Dev. 2009. Vol. 80. N. 2. P. 327–337.

18. Marshall W.A., Tanner J.M. Puberty // Falkner F., Tanner J.M. (eds). Human Growth. New York, NY: Plenum, 1986. P. 171–209.

19. Parent A.S., Teilmann G., Juul A. et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. N. 5. P. 668–693.

20. Ong K.K., Ahmed M.L., Dunger D.B. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 8–12.

21. Freedman D.S., Khan L.K., Serdula M.K. et al. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study // Pediatrics. 2002. Vol. 110. N. 4. P. e43.

22. Styne D.M. Puberty, obesity and ethnicity // Trends Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 15. N. 10. P. 472–478.

23. Chumlea W.C., Schubert C.M., Roche A.F. et al. Age at menarche and racial comparisons in US girls // Pediatrics. 2003. Vol. 111. N. 1. P. 110–113.

24. Himes J.H. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 13–21.

https://t.me/medicina_free

25. Harlan W.R., Harlan E.A., Grillo G.P. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey // J. Pediatr. 1980. Vol. 96. P. 1074–1078.
26. Biro F.M., McMahon R.P., Striegel-Moore R. et al. Impact of timing of pubertal maturation on growth in black and white female adolescents: the National Heart, Lung, and Blood Institute Growth and Health Study // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. N. 5. P. 636–643.
27. Russell D.L., Keil M.F., Bonat S.H. et al. The relation between skeletal maturation and adiposity in African American and Caucasian children // J. Pediatr. 2001. Vol. 139. N. 6. P. 844–848.
28. Krebs N.F., Himes J.H., Jacobson D. et al. Assessment of child and adolescent overweight and obesity // Pediatrics. 2007. Vol. 120 (Suppl. 4). P. S193–S228.
29. August G.P., Caprio S., Fennoy I. et al. Prevention and treatment of pediatric obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline based on expert opinion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 12. P. 4576–4599.
30. Kaplowitz P.B., Slora E.J., Wasserman R.C. et al. Earlier onset of puberty in girls: relation to increased body mass index and race // Pediatrics. 2001. Vol. 108. N. 2. P. 347–353.
31. Rosenfield R.L., Lipton R.B., Drum M.L. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index // Pediatrics. 2009. Vol. 123. N. 1. P. 84–88.
32. Anderson S.E., Dallal G.E., Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart // Pediatrics. 2003. Vol. 111. N. 4 (Pt. 1). P. 844–850.
33. Himes J.H., Obarzanek E., Baranowski T. et al. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls // Obes. Res. 2004. Vol. 12 (Suppl.). P. 64S–72S.
34. Herman-Giddens M.E., Steffes J., Harris D. et al. Secondary sexual characteristics in boys: data from the Pediatric Research in Office Settings Network // Pediatrics. 2012. Vol. 130. N. 5. P. 1058–e1068.
35. Biro F.M., Lucky A.W., Simbartl L.A. et al. Pubertal maturation in girls and the relationship to anthropometric changes: pathways through puberty // J. Pediatr. 2003. Vol. 142. N. 6. P. 643–646.
36. Schubert C.M., Chumlea W.C., Kulin H.E. et al. Concordant and discordant sexual maturation among U.S. children in relation to body weight and BMI // J. Adolesc. Health. 2005. Vol. 37. N. 5. P. 356–362.
37. Adair L.S., Gordon-Larsen P. Maturational timing and overweight prevalence in US adolescent girls // Am. J. Public Health. 2001. Vol. 91. N. 4. P. 642–644.
38. Davison K.K., Susman E.J., Birch L.L. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal development among girls at age 9 // Pediatrics. 2003. Vol. 111. N. 4 (Pt. 1). P. 815–821.
39. Demerath E.W., Towne B., Chumlea W.C. et al. Recent decline in age at menarche: the Fels Longitudinal Study // Am. J. Hum. Biol. 2004. Vol. 16. N. 4. P. 453–457.
40. Van Hooff M.H., Voorhorst F.J., Kaptein M.B. et al. Insulin, androgen, and gonadotropin concentrations, body mass index, and waist to hip ratio in the first years after menarche in girls with regular menstrual cycles, irregular menstrual cycles, or oligomenorrhea // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 4. P. 1394–1400.
41. He Q., Karlberg J. BMI in childhood and its association with height gain, timing of puberty, and final height // Pediatr. Res. 2001. Vol. 49. N. 2. P. 244–251.
42. Aksglaede L., Sorensen K., Petersen J.H. et al. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study // Pediatrics. 2009. Vol. 123. N. 5. P. e932–e939.
43. Ellis B.J. Timing of pubertal maturation in girls: an integrated life history approach // Psychol. Bull. 2004. Vol. 130. N. 6. P. 920–958.
44. Remer T., Shi L., Buyken A.E. et al. Prepubertal adrenarchal androgens and animal protein intake independently and differentially influence pubertal timing // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 6. P. 3002–3009.
45. Rogers I.S., Northstone K., Dunger D.B. et al. Diet throughout childhood and age at menarche in a contemporary cohort of British girls // Public Health Nutr. 2010. Vol. 13. N. 12. P. 2052–2063.
46. Koo M.M., Rohan T.E., Jain M. et al. A cohort study of dietary fibre intake and menarche // Public Health Nutr. 2002. Vol. 5. N. 2. P. 353–360.
47. Cheng G., Remer T., Prinz-Langenohl R. et al. Relation of isoflavones and fiber intake in childhood to the timing of puberty // Am. J. Clin. Nutr. 2010. Vol. 92. N. 3. P. 556–564.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

48. Rosell M., Appleby P., Key T. Height, age at menarche, body weight and body mass index in life-long vegetarians // Public Health Nutr. 2005. Vol. 8. N. 7. P. 870–875.
49. Dorgan J.F., Hunsberger S.A., McMahon R.P. et al. Diet and sex hormones in girls: findings from a randomized controlled clinical trial // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. N. 2. P. 132–141.
50. Wolff M.S., Britton J.A., Boguski L. et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls // Environ. Res. 2008. Vol. 107. N. 3. P. 393–400.
51. Mervish N.A., Gardiner E.W., Galvez M.P. et al. Dietary flavonol intake is associated with age of puberty in a longitudinal cohort of girls // Nutr. Res. 2013. Vol. 33. N. 7. P. 534–542.
52. Boynton-Jarrett R., Rich-Edwards J., Fredman L. et al. Gestational weight gain and daughter's age at menarche // J. Women's Health. 2011. Vol. 20. N. 8. P. 1193–1200.
53. Fried P.A., James D.S., Watkinson B. Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marihuana // Neurotoxicol. Teratol. 2001. Vol. 23. N. 5. P. 431–436.
54. Colbert L.H., Graubard B.I., Michels K.B. et al. Physical activity during pregnancy and age at menarche of the daughter // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008. Vol. 17. N. 10. P. 2656–2662.
55. Ellis B.J. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: a switch-controlled, condition-sensitive system in the regulation of life history strategies // Horm. Behav. 2013. Vol. 64. N. 2. P. 215–225.
56. Sloboda D.M., Beedle A.S., Cupido C.L. et al. Impaired perinatal growth and longevity: a life history perspective // Curr. Gerontol. Geriatr. Res. 2009. Vol. 608–740.
57. Tither J.M., Ellis B.J. Impact of fathers on daughters' age at menarche: a genetically and environmentally controlled sibling study // Dev. Psychol. 2008. Vol. 44. N. 5. P. 1409–1420.
58. Prebeg Z., Bralic I. Changes in menarcheal age in girls exposed to war conditions. Am. J. Human Biol. 2000. Vol. 12. N. 4. P. 503–508.
59. Henrichs K.L., McCauley H.L., Miller E. et al. Early menarche and childhood adversities in a nationally representative sample // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. N. 1. P. 14.
60. Li L., Denholm R., Power C. Child maltreatment and household dysfunction: associations with pubertal development in a British birth cohort // Int. J. Epidemiol. 2014. Vol. 43. N. 4. P. 1163–1173.
61. Matsuo N., Anzo M., Sato S. et al. Testicular volume in Japanese boys up to the age of 15 years // Eur. J. Pediatr. 2000. Vol. 159. N. 11. P. 843–845.
62. Ersoy B., Balkan C., Gunay T., Egemen A. The factors affecting the relation between the menarcheal age of mother and daughter // Child Care Health Dev. 2005. Vol. 31. N. 3. P. 303–308.
63. Eaves L., Silberg J., Foley D. et al. Genetic and environmental influences on the relative timing of pubertal change // Twin Res. 2004. Vol. 7. N. 5. P. 471–481.
64. Towne B., Czerwinski S.A., Demerath E.W. et al. Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study // Am. J. Phys. Anthropol. 2005. Vol. 128. N. 1. P. 210–219.
65. He C., Kraft P., Chen C. et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause // Nat. Genet. 2009.
66. Sulem P., Gudbjartsson D.F., Rafnar T. et al. Genome-wide association study identifies sequence variants on 6q21 associated with age at menarche // Nat. Genet. 2009.
67. Perry J.R., Stolk L., Franceschini N. et al. Meta-analysis of genome-wide association data identifies two loci influencing age at menarche // Nat. Genet. 2009.
68. Cousminer D.L., Berry D.J., Timpson N.J. et al. Genome-wide association and longitudinal analyses reveal genetic loci linking pubertal height growth, pubertal timing and childhood adiposity // Hum. Mol. Genet. 2013. Vol. 22. N. 13. P. 2735–2747.
69. Sedlmeyer I.L., Pearce C.L., Trueman J.A. et al. Determination of sequence variation and haplotype structure for the gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor genes: investigation of role in pubertal timing // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 2. P. 1091–1099.
70. Comings D.E., Gade R., Muhleman D. et al. The LEP gene and age of menarche: maternal age as a potential cause of hidden stratification in association studies // Mol. Genet. Metab. 2001. Vol. 73. N. 3. P. 204–210.
71. Stavrou I., Zois C., Ioannidis J.P., Tsatsoulis A. Association of polymorphisms of the oestrogen receptor alpha gene with the age of menarche // Hum. Reprod. 2002. Vol. 17. N. 4. P. 1101–1105.

https://t.me/medicina_free

72. Kadlubar F.F., Berkowitz G.S., Delongchamp R.R. et al. The CYP3A4*1B variant is related to the onset of puberty, a known risk factor for the development of breast cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2003. Vol. 12. N. 4. P. 327–331.
73. Johnson N., Dudbridge F., Orr N. et al. Genetic variation at CYP3A is associated with age at menarche and breast cancer risk: a case-control study // Breast Cancer Res. 2014. Vol. 16. N. 3. P. R51.
74. Xita N., Tsatsoulis A., Stavrou I., Georgiou I. Association of SHBG gene polymorphism with menarche // Mol. Hum. Reprod. 2005. Vol. 11. N. 6. P. 459–462.
75. Matchock R.L., Susman E.J., Brown F.M. Seasonal rhythms of menarche in the United States: correlates to menarcheal age, birth age, and birth month // Womens Health Issues. 2004. Vol. 14. N. 6. P. 184–192.
76. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies // Lancet Oncol. 2012. Vol. 13. N. 11. P. 1141–1151.
77. Clavel-Chapelon F., Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? // Breast Cancer Res. Treat. 2002. Vol. 72. N. 2. P. 107–115.
78. Hamilton A.S., Mack T.M. Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. N. 23. P. 2313–2322.
79. De Stavola B.L., dos Santos Silva I., McCormack V. et al. Childhood growth and breast cancer // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 159. N. 7. P. 671–682.
80. Ahlgren M., Melbye M., Wohlfahrt J., Sorensen T.I. Growth patterns and the risk of breast cancer in women // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. N. 16. P. 1619–1626.
81. Tehard B., Kaaks R., Clavel-Chapelon F. Body silhouette, menstrual function at adolescence and breast cancer risk in the E3N cohort study // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92. N. 11. P. 2042–2048.
82. Hatch E.E., Linet M.S., Zhang J. et al. Reproductive and hormonal factors and risk of brain tumors in adult females // Int. J. Cancer. 2005. Vol. 114. N. 5. P. 797–805.
83. Zhang Y., Holford T.R., Leaderer B. et al. Menstrual and reproductive factors and risk of non-Hodgkin's lymphoma among Connecticut women // Am. J. Epidemiol. 2004. Vol. 160. N. 8. P. 766–773.
84. Remsberg K.E., Demerath E.W., Schubert C.M. et al. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels Longitudinal Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 5. P. 2718–2724.
85. Harlan W.R., Grillo G.P., Cornoni-Huntley J., Leaverton P.E. Secondary sex characteristics of boys 12 to 17 years of age: the U.S. Health Examination Survey // J. Pediatr. 1979. Vol. 95. P. 293–297.
86. Roche A.F., Wellens R., Attie K.M., Siervogel R.M. The timing of sexual maturation in a group of U.S. white youths // J. Pediatr. Endocrinol. 1995. Vol. 8. P. 11–18.
87. Wu T., Mendola P., Buck G.M. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Pediatrics. 2002. Vol. 110. N. 4. P. 752–757.
88. Sun S.S., Schubert C.M., Chumlea W.C. et al. National estimates of the timing of sexual maturation and racial differences among US children // Pediatrics. 2002. Vol. 110. N. 5. P. 911–919.
89. Marti-Henneberg C., Vizmanos B. The duration of puberty in girls is related to the timing of its onset // J. Pediatr. 1997. Vol. 131. N. 4):618–621.
90. Lee P.A., Guo S.S., Kulin H.E. Age of puberty: data from the United States of America // APMIS. 2001. Vol. 109. N. 2. P. 81–88.
91. Kaplowitz P.B., Oberfield S.E. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society // Pediatrics. 1999. Vol. 104. N. 4 (Pt. 1). P. 936–941.
92. Midyett L.K., Moore W.V., Jacobson J.D. Are pubertal changes in girls before age 8 benign? // Pediatrics. 2003. Vol. 111. N. 1. P. 47–51.
93. Kaplowitz P. Clinical characteristics of 104 children referred for evaluation of precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 8. P. 3644–3650.
94. De Vries L., Phillip M. Children referred for signs of early puberty warrant endocrine evaluation and follow-up // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 1. P. 593–594.

https://t.me/medicina_free

95. Chalumeau M., Hadjiathanasiou C.G., Ng S.M. et al. Selecting girls with precocious puberty for brain imaging: validation of European evidence-based diagnosis rule // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. N. 4. P. 445–450.

96. Fenton S.E. Endocrine-disrupting compounds and mammary gland development: early exposure and later life consequences // Endocrinology. 2006. Vol. 147. N. 6 (Suppl.). P. S18–S24.

97. McCartney C.R., Prendergast K.A., Blank S.K. et al. Maturation of luteinizing hormone (gonadotropin-releasing hormone) secretion across puberty: evidence for altered regulation in obese peripubertal girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 1. P. 56–66.

98. McCartney C.R., Blank S.K., Prendergast K.A. et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 2. P. 430–436.

99. Rohn R.D. Nipple (papilla) development in puberty: longitudinal observations in girls // Pediatrics. 1987. Vol. 79. P. 745–747.

100. Vargas S.O., Kozakewich H.P., Boyd T.K. et al. Childhood asymmetric labium majus enlargement: mimicking a neoplasm // Am. J. Surg. Pathol. 2005. Vol. 29. N. 8. P. 1007–1016.

101. Smith P., Wilhelm D., Rodgers R.J. Development of mammalian ovary // J. Endocrinol. 2014. Vol. 221. N. 3. P. R145–R161.

102. Grumbach M.M., Gluckman P.D. The human fetal hypothalamus and pituitary gland; the maturation of neuroendocrine mechanisms controlling the secretion of fetal pituitary growth hormone, prolactin, gonadotropin, and adrenocorticotropin-related peptides and thyrotropin // Tulchinsky D., Little A.B. (eds). Maternal-Fetal Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1994. P. 193–261.

103. Hart R., Sloboda D.M., Doherty D.A. et al. Prenatal determinants of uterine volume and ovarian reserve in adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 12. P. 4931–4937.

104. De Vries L., Horev G., Schwartz M., Phillip M. Ultrasonographic and clinical parameters for early differentiation between precocious puberty and premature thelarche // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 154. N. 6. P. 891–898.

105. Battaglia C., Mancini F., Regnani G. et al. Pelvic ultrasound and color Doppler findings in different isosexual precocities // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 22. N. 3. P. 277–283.

106. Batt R.E., Mitwally M.F. Endometriosis from thelarche to midteens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. 2003. Vol. 16. N. 6. P. 337–347.

107. Martin J.A., Hamilton B.E., Ventura S.J. et al. Births: final data for 2011 // Natl. Vital. Statistics Rep. 2013. Vol. 62. N. 1. P. 1–69, 72.

108. Taskinen S., Taavitsainen M., Wikstrom S. Measurement of testicular volume: comparison of 3 different methods // J. Urol. 1996. Vol. 155. P. 930–933.

109. Zachmann M., Prader A., Kind H.P. et al. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies // Helv. Paediatr. Acta. 1974. Vol. 29. N. 1. P. 61–72.

110. Biro F.M., Lucky A.W., Huster G.A., Morrison J.A. Pubertal staging in boys // J. Pediatr. 1995. Vol. 127. P. 40–46.

111. Ankarberg-Lindgren C., Norjavaara E. Changes of diurnal rhythm and levels of total and free testosterone secretion from pre to late puberty in boys: testis size of 3 ml is a transition stage to puberty // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151. N. 6. P. 747–757.

112. Sutherland R.S., Kogan B.A., Baskin L.S. et al. The effect of prepubertal androgen exposure on adult penile length // J. Urol. 1996. Vol. 156. P. 783–787.

113. Gondos B., Kogan S.J. Testicular development during puberty // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. et al. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1990. P. 387–402.

114. Prince F.P. The triphasic nature of Leydig cell development in humans, and comments on nomenclature // J. Endocrinol. 2001. Vol. 168. N. 2. P. 213–216.

115. Nysom K., Pedersen J.L., Jorgensen M. et al. Spermaturia in two normal boys without other signs of puberty // Acta. Paediatr. 1994. Vol. 83. P. 520–521.

116. Laron Z., Arad J., Gurewitz R. et al. Age at first conscious ejaculation: a milestone in male puberty // Helv. Paediatr. Acta. 1980. Vol. 35. P. 13–20.

117. Amir O., Biron-Shental T. The impact of hormonal fluctuations on female vocal folds // Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2004. Vol. 12. N. 3. P. 180–184.

https://t.me/medicina_free

118. Lucky A.W., Biro F.M., Simbartl L.A. et al. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study // J. Pediatr. 1997. Vol. 130. P. 30–39.
119. Adebamowo C.A., Spiegelman D., Danby F.W. et al. High school dietary dairy intake and teenage acne // J. Am. Acad. Dermatol. 2005. Vol. 52. N. 2. P. 207–214.
120. Cozza P., Stirpe G., Condo R., Donatelli M. Craniofacial and body growth: a cross-sectional anthropometric pilot study on children during prepubertal period // Eur. J. Paediatr. Dent. 2005. Vol. 6. N. 2. P. 90–96.
121. Boyanov M.A., Temelkova N.L., Popivanov P.P. Determinants of thyroid volume in school children: fat-free mass versus body fat mass — a cross-sectional study // Endocr. Pract. 2004. Vol. 10. N. 5. P. 409–416.
122. Hero M., Wickman S., Hanhijarvi R. et al. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen // J. Pediatr. 2005. Vol. 146. N. 2. P. 245–252.
123. Duncan G.J., Kirkendall N.J., Citro C.F. (eds). The National Children's Study 2014: An Assessment. Washington, DC: The National Academies Press, 2014.
124. Veldhuis J.D., Roemmich J.N., Richmond E.J. et al. Endocrine control of body composition in infancy, childhood, and puberty // Endocr. Rev. 2005. Vol. 26. N. 1. P. 114–146.
125. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Marubini E., Resele L.F. The adolescent growth spurt of boys and girls of the Harpenden growth study // Ann. Hum. Biol. 1976. Vol. 3. P. 109–126.
126. Iuliano-Burns S., Hopper J., Seeman E. The age of puberty determines sexual dimorphism in bone structure: a male/female co-twin control study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 5. P. 1638–1643.
127. Karlberg J., Kwan C.W., Gelander L., Albertsson-Wikland K. Pubertal growth assessment // Horm. Res. 2003. Vol. 60 (Suppl. 1). P. 27–35.
128. Tanner J.M., Davies P.S.W. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children // J. Pediatr. 1985. Vol. 107. P. 317–329.
129. Caino S., Kelmansky D., Lejarraga H., Adamo P. Short-term growth at adolescence in healthy girls // Ann. Hum. Biol. 2004. Vol. 31. N. 2. P. 182–195.
130. Luo Z.C., Cheung Y.B., He Q. et al. Growth in early life and its relation to pubertal growth // Epidemiology. 2003. Vol. 14. N. 1. P. 65–73.
131. McKusick V.A. Heritable Disorders of Connective Tissue. St. Louis, MO: Mosby, 1972.
132. Tanner J.M. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height: TW 2 Method. New York, NY: Academic Press, 1983.
133. Grumbach M.M., Auchus R.J. Estrogen: consequences and implication of human mutations in synthesis and action // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 4677–4694.
134. Grumbach M.M. Estrogen, bone, growth, and sex: a sea change in conventional wisdom // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 13 (Suppl. 6). P. 1439–1455.
135. Rochira V., Balestrieri A., Faustini-Fustini M., Carani C. Role of estrogen on bone in the human male: insights from the natural models of congenital estrogen deficiency // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 178. N. 1–2. P. 215–220.
136. Greulich W.S., Pyle S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.
137. Tanner J.M., Whitehouse R.H., Marshall W.A. et al. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height: TW 2 Method. New York, NY: Academic Press, 1975.
138. Flor-Cisneros A., Roemmich J.N., Rogol A.D., Baron J. Bone age and onset of puberty in normal boys // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 202–206.
139. Aicardi G., Vignolo M., Milani S. et al. Assessment of skeletal maturity of the hand-wrist and knee: a comparison among methods // Am. J. Human Biol. 2000;12. N. 5. P. 610–615.
140. Thodberg H.H. Clinical review: an automated method for determination of bone age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 7. P. 2239–2244.
141. Roche A.F. Skeletal maturity of children 6–11 years: racial, geographic area of residence, socioeconomic differentials. National Health Survey. DHEW Vital and Health Statistics Series 11, No. 149. Washington, DC: Government Printing Office, 1975.
142. Zhang A., Sayre J.W., Vachon L. et al. Racial differences in growth patterns of children assessed on the basis of bone age // Radiology. 2009. Vol. 250. N. 1. P. 228–235.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

143. Bayley N., Pinneau S.R. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich–Pyle standards // J. Pediatr. 1952. Vol. 40. P. 423–441.
144. Roche A.F., Wainer H., Thissen D. The RWT method for the prediction of adult stature // Pediatrics. 1975. Vol. 56. N. 6. P. 1027–1033.
145. Khamis H.J., Roche A.F. Predicting adult stature without using skeletal age: the Khamis–Roche method // Pediatrics. 1994. Vol. 94. N. 4 (Pt. 1). P. 504–507.
146. Tanner J.M. Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height: TW 3 Method. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.
147. Topor L.S., Feldman H.A., Bauchner H., Cohen L.E. Variation in methods of predicting adult height for children with idiopathic short stature // Pediatrics. 2010. Vol. 126. N. 5. P. 938–944.
148. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men // Lancet. 2002. Vol. 359. N. 9320. P. 1841–1850.
149. Seeman E. Periosteal bone formation: a neglected determinant of bone strength // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. N. 4. P. 320–323.
150. Bachrach L.K. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence // Trends Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 12. N. 1. P. 22–28.
151. Gafni R.I., Baron J. Childhood bone mass acquisition and peak bone mass may not be important determinants of bone mass in late adulthood // Pediatrics. 2007. Vol. 119 (Suppl. 2). P. S131–S136.
152. Bailey D.A., Martin A.D., McKay H.A. et al. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. N. 11. P. 2245–2250.
153. Bachrach L.K., Hastie T., Wang M. et al. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black and caucasian youth: a longitudinal study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 4702–4712.
154. Adams J.E., Engelke K., Zemel B.S., Ward K.A. Quantitative computer tomography in children and adolescents: the 2013 ISCD Pediatric Official Positions // J. Clin. Densitom. 2014. Vol. 17. N. 2. P. 258–274.
155. Schonau E. The peak bone mass concept: is it still relevant? // Pediatr. Nephrol. 2004. Vol. 19. N. 8. P. 825–831.
156. Bass S., Delmas P.D., Pearce G. et al. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific [see comments] // J. Clin. Invest. 1999. Vol. 104. N. 6. P. 795–804.
157. Seeman E. Clinical review 137: sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 10. P. 4576–4584.
158. Bradney M., Karlsson M.K., Duan Y. et al. Heterogeneity in the growth of the axial and appendicular skeleton in boys: implications for the pathogenesis of bone fragility in men // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. N. 10. P. 1871–1878.
159. Arabi A., Tamim H., Nabulsi M. et al. Sex differences in the effect of body-composition variables on bone mass in healthy children and adolescents // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80. N. 5. P. 1428–1435.
160. Crabtree N.J., Kibirige M.S., Fordham J.N. et al. The relationship between lean body mass and bone mineral content in paediatric health and disease // Bone. 2004. Vol. 35. N. 4. P. 965–972.
161. Binkley T.L., Specker B.L., Wittig T.A. Centile curves for bone densitometry measurements in healthy males and females ages 5–22 yr // J. Clin. Densitom. 2002. Vol. 5. N. 4. P. 343–353.
162. Stanford University. Z-score for BMD or BMAD measurements at the lumbar spine (L_{2-4}), hip, or whole body using the Hologic 1000W with respect to the age, gender, and ethnicity of the subject. Available at <https://jhuccs1.us/.../Bone%20Mineral%20Density%20Applet%20 Website>.
163. Baroncelli G.I. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application // Pediatr. Res. 2008. Vol. 63. N. 3. P. 220–228.
164. Wang Q., Alen M., Nicholson P. et al. Growth patterns at distal radius and tibial shaft in pubertal girls: a 2-year longitudinal study // J. Bone Miner. Res. 2005. Vol. 20. N. 6. P. 954–961.
165. Saito T., Nakamura K., Okuda Y. et al. Weight gain in childhood and bone mass in female college students // J. Bone Miner. Metab. 2005. Vol. 23. N. 1. P. 69–75.
166. Loro M.L., Sayre J., Roe T.F. et al. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 10. P. 3908–3918.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

167. Rauch F., Bailey D.A., Baxter-Jones A. et al. The «muscle-bone unit» during the pubertal growth spurt // Bone. 2004. Vol. 34. N. 5. P. 771–775.
168. Loud K.J., Gordon C.M., Micheli L.J., Field A.E. Correlates of stress fractures among preadolescent and adolescent girls // Pediatrics. 2005. Vol. 115. N. 4. P. e399–e406.
169. McKay H.A., MacLean L., Petit M. et al. «Bounce at the bell»: a novel program of short bouts of exercise improves proximal femur bone mass in early pubertal children // Br. J. Sports Med. 2005. Vol. 39. N. 8. P. 521–526.
170. Laing E.M., Wilson A.R., Modlesky C.M. et al. Initial years of recreational artistic gymnastics training improves lumbar spine bone mineral accrual in 4- to 8-year-old females // J. Bone Miner. Res. 2005. Vol. 20. N. 3. P. 509–519.
171. Goulding A., Rockell J.E., Black R.E. et al. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures // J. Am. Diet Assoc. 2004. Vol. 104. N. 2. P. 250–253.
172. Winzenberg T.M., Shaw K., Fryer J., Jones G. Calcium supplementation for improving bone mineral density in children // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. N. 2. P. CD005119.
173. Chevalley T., Rizzoli R., Hans D. et al. Interaction between calcium intake and menarcheal age on bone mass gain: an eight-year follow-up study from prepuberty to postmenarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 1. P. 44–51.
174. Cheng S., Tylavsky F., Kroger H. et al. Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls // Am. J. Clin. Nutr. 2003. Vol. 78. N. 3. P. 485–492.
175. Suuriniemi M., Mahonen A., Kovanen V. et al. Association between exercise and pubertal BMD is modulated by estrogen receptor alpha genotype // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. N. 11. P. 1758–1765.
176. Gustavsson A., Thorsen K., Nordstrom P. A 3-year longitudinal study of the effect of physical activity on the accrual of bone mineral density in healthy adolescent males // Calcif. Tissue Int. 2003. Vol. 73. N. 2. P. 108–114.
177. Chevalley T., Bonjour J.P., Ferrari S., Rizzoli R. Influence of age at menarche on forearm bone microstructure in healthy young women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 7. P. 2594–2601.
178. Remer T., Manz F., Hartmann M.F. et al. Prepubertal healthy children's urinary androstenediol predicts diaphyseal bone strength in late puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 2. P. 575–578.
179. Bollen A.M. A prospective longitudinal study of urinary excretion of a bone resorption marker in adolescents // Ann. Hum. Biol. 2000. Vol. 27. N. 2. P. 199–211.
180. Calvo M.S., Eyre D.R., Gundberg C.M. Molecular basis and clinical application of biologic markers of bone turnover // Endocr. Rev. 1996. Vol. 17. P. 333–368.
181. Loomba-Albrecht L.A., Styne D.M. Effect of puberty on body composition // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2009. Vol. 16. N. 1. P. 10–15.
182. Rogol A.D. Sex steroids, growth hormone, leptin and the pubertal growth spurt // Endocr. Dev. 2010. Vol. 17. P. 77–85.
183. He Q., Horlick M., Thornton J. et al. Sex-specific fat distribution is not linear across pubertal groups in a multiethnic study // Obes. Res. 2004. Vol. 12. N. 4. P. 725–733.
184. Dore E., Martin R., Ratel S. et al. Gender differences in peak muscle performance during growth // Int. J. Sports Med. 2005. Vol. 26. N. 4. P. 274–280.
185. Skinner A.C., Skelton J.A. Prevalence and trends in obesity and severe obesity among children in the United States, 1999–2012 // JAMA Pediatrics. 2014. Vol. 168. N. 6. P. 561–566.
186. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Growth Charts. Available at <www.CDC.gov/growthcharts/clinical_charts.htm>.
187. Taksali S.E., Caprio S., Dziura J. et al. High visceral and low abdominal subcutaneous fat stores in the obese adolescent: a determinant of an adverse metabolic phenotype // Diabetes. 2008. Vol. 57. N. 2. P. 367–371.
188. Liska D., Dufour S., Zern T.L. et al. Interethnic differences in muscle, liver and abdominal fat partitioning in obese adolescents // PLoS ONE. 2007. Vol. 2. N. 6. P. e569.
189. Koren D., Marcus C.L., Kim C. et al. Anthropometric predictors of visceral adiposity in normal-weight and obese adolescents // Pediatr. Diabetes. 2013. Vol. 14. N. 8. P. 575–584.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

190. Franks P.W., Hanson R.L., Knowler W.C. et al. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. N. 6. P. 485–493.
191. Morrison J.A., Barton B.A., Biro F.M., Sprecher D.L. Sex hormones and the changes in adolescent male lipids: longitudinal studies in a biracial cohort // J. Pediatr. 2003. Vol. 142. N. 6. P. 637–642.
192. Cook S., Kavey R.E. Dyslipidemia and pediatric obesity // Pediatr. Clin. North Am. 2011. Vol. 58. N. 6. P. 1363–1373, ix.
193. Lee S., Bacha F., Gungor N., Arslanian S. Comparison of different definitions of pediatric metabolic syndrome: relation to abdominal adiposity, insulin resistance, adiponectin, and inflammatory biomarkers // J. Pediatr. 2008. Vol. 152. N. 2. P. 177–184.
194. McGill H.C., McMahan C.A., Zieske A.W. et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth // Circulation. 2000. Vol. 102. N. 4. P. 374–379.
195. D'Adamo E., Santoro N., Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care. 2013. Vol. 43. N. 5. P. 114–123.
196. Levy-Marchal C., Arslanian S., Cutfield W. et al. ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP J; Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 12. P. 5189–5198.
197. Goran M.I., Bergman R.N., Gower B.A. Influence of total vs. visceral fat on insulin action and secretion in African American and white children // Obes. Res. 2001. Vol. 9. N. 8. P. 423–431.
198. Cruz M.L., Weigensberg M.J., Huang T.T. et al. The metabolic syndrome in overweight Hispanic youth and the role of insulin sensitivity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 1. P. 108–113.
199. Gungor N., Bacha F., Saad R. et al. Youth type 2 diabetes: insulin resistance, beta-cell failure, or both? // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. N. 3. P. 638–644.
200. Vaxillaire M., Froguel P. Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. N. 3. P. 254–264.
201. Musso C., Cochran E., Moran S.A. et al. Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson–Mendenhall syndromes): a 30-year prospective // Medicine (Baltimore). 2004. Vol. 83. N. 4. P. 209–222.
202. Musso C., Cochran E., Javor E. et al. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients // Metabolism. 2005. Vol. 54. N. 2. P. 255–263.
203. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents // Pediatrics. 2004. Vol. 114. P. 555. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/ content/114/Supplement_2/555.full.html>.
204. Tu W., Eckert G.J., Saha C., Pratt J.H. Synchronization of adolescent blood pressure and pubertal somatic growth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 12. P. 5019–5022.
205. Lenroot R.K., Giedd J.N. Annual research review: developmental considerations of gene by environment interactions // J. Child Psychol. Psychiatry. 2011. Vol. 52. N. 4. P. 429–441.
206. Sowell E.R., Thompson P.M., Toga A.W. Mapping changes in the human cortex throughout the span of life // Neuroscientist. 2004. Vol. 10. N. 4. P. 372–392.
207. Gogtay N., Giedd J.N., Lusk L. et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. Vol. 101. N. 21. P. 8174–8179.
208. Thompson P.M., Sowell E.R., Gogtay N. et al. Structural MRI and brain development // Int. Rev. Neurobiol. 2005. Vol. 67. P. 285–323.
209. Peper J.S., Brouwer R.M., Schnack H.G. et al. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls // Psychoneuroendocrinology. 2009. Vol. 34. N. 3. P. 332–342.
210. Yun A.J., Bazar K.A., Lee P.Y. Pineal attrition, loss of cognitive plasticity, and onset of puberty during the teen years: is it a modern maladaptation exposed by evolutionary displacement? // Med. Hypotheses. 2004. Vol. 63. N. 6. P. 939–950.
211. Feinberg I., Higgins L.M., Khaw W.Y., Campbell I.G. The adolescent decline of NREM delta, an indicator of brain maturation, is linked to age and sex but not to pubertal stage // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2006. Vol. 291. N. 6. P. R1724–R1729.
212. Hagenauer M.H., Lee T.M. The neuroendocrine control of the circadian system: adolescent chronotype // Front. Neuroendocrinol. 2012. Vol. 33. N. 3. P. 211–229.

https://t.me/medicina_free

213. Knutson K.L. The association between pubertal status and sleep duration and quality among a nationally representative sample of U.S. adolescents // Am. J. Hum. Biol. 2005. Vol. 17. N. 4. P. 418–424.

214. Dahl R.E., Lewin D.S. Pathways to adolescent health sleep regulation and behavior // J. Adolesc. Health. 2002. Vol. 31. N. 6 (Suppl.). P. 175–184.

215. Roenneberg T., Kuehnle T., Pramstaller P.P. et al. A marker for the end of adolescence // Curr. Biol. 2004. Vol. 14. N. 24. P. R1038–R1039.

216. Remschmidt H. Psychosocial milestones in normal puberty and adolescence // Horm. Res. 1994. Vol. 41 (Suppl. 2). P. 19–29.

217. Steinberg L., Morris A.S. Adolescent development // Annu. Rev. Psychol. 2001. Vol. 52. P. 83–110.

218. Styne D.M., Grumbach M.M. Puberty in boys and girls // Pfaff D.W. (ed.). The Brain, Hormones and Behaviors. New York, NY: Academic Press, 2002. P. 661–716.

219. Offer D., Schonert-Reichl K.A. Debunking the myths of adolescence: findings from recent research // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 1992. Vol. 31. P. 1003–1014.

220. Patton G.C., McMorris B.J., Toumbourou J.W. et al. Puberty and the onset of substance use and abuse // Pediatrics. 2004. Vol. 114. N. 3. P. e300–e306.

221. Hamilton B.H., Martin J.A, Ventura S.J. Births: preliminary data for 2008 // Natl. Vital Statistics Rep. 2010. Vol. 58. P. 16.

222. Mitamura R., Yano K., Suzuki N. et al. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and testosterone secretion before the onset of male puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 1. P. 29–37.

223. Mitamura R., Yano K., Suzuki N. et al. Diurnal rhythms of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, and estradiol secretion before the onset of female puberty in short children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 3. P. 1074–1080.

224. Kaplan S.L., Grumbach M.M., Aubert M.L. The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus: maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function // Recent. Prog. Horm. Res. 1976. Vol. 32. P. 161–243.

225. Veldhuis J.D., Pincus S.M., Mitamura R. et al. Developmentally delimited emergence of more orderly luteinizing hormone and testosterone secretion during late prepuberty in boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 1. P. 80–89.

226. Grumbach M.M., Roth J.C., Kaplan S.L. et al. Hypothalamic-pituitary regulation of puberty in man: evidence and concepts derived from clinical research // Grumbach M.M., Grave G.D., Mayer F.E. (eds). Control of the Onset of Puberty. New York, NY: John Wiley&Sons, 1974. P. 115–166.

227. Bhatia S., Neely E.K., Wilson D.M. Serum luteinizing hormone rises within minutes after depot leuprolide injection: implications for monitoring therapy // Pediatrics. 2002. Vol. 109. N. 2. P. E30.

228. Brito V.N., Latronico A.C., Arnhold I.J., Mendonca B.B. A single luteinizing hormone determination 2 hours after depot leuprolide is useful for therapy monitoring of gonadotropin-dependent precocious puberty in girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 9. P. 4338–4342.

229. Rosenfield R.L., Bordini B., Yu C. Comparison of detection of normal puberty in boys by a hormonal sleep test and a gonadotropin-releasing hormone agonist test // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 12. P. 4596–4604.

230. Harrington J., Palmert M.R., Hamilton J. Use of local data to enhance uptake of published recommendations: an example from the diagnostic evaluation of precocious puberty // Arch. Dis. Child. 2014. Vol. 99. N. 1. P. 15–20.

231. Demir A., Voutilainen R., Juul A. et al. Increase in first morning voided urinary luteinizing hormone levels precedes the physical onset of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2963–2967.

232. Olivares A., Soderlund D., Castro-Fernandez C. et al. Basal and gonadotropin-releasing hormone-releasable serum follicle-stimulating hormone charge isoform distribution and in vitro biological-to-immunological ratio in male puberty // Endocrine. 2004. Vol. 23. N. 2–3. P. 189–198.

233. Wang C., Catlin D.H., Demers L.M. et al. Measurement of total serum testosterone in adult men: comparison of current laboratory methods versus liquid chromatography-tandem mass spectrometry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 2. P. 534–543.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

234. Taieb J., Mathian B., Millot F. et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children // Clin. Chem. 2003. Vol. 49. N. 8. P. 1381–1395.

235. Albrecht L., Styne D. Laboratory testing of gonadal steroids in children // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2007. Vol. 5 (Suppl. 1). P. 599–607.

236. Raivio T., Dunkel L., Wickman S., Janne O.A. Serum androgen bioactivity in adolescence: a longitudinal study of boys with constitutional delay of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 3. P. 1188–1192.

237. Chen J., Sowers M.R., Moran F.M. et al. Circulating bioactive androgens in mid-life women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 11. P. 4387–4394.

238. Klein K.O., Martha P.M.J., Blizzard R.M. et al. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. II. Estrogen levels as determined by an ultrasensitive bioassay // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 3203–3207.

239. Paris F., Servant N., Terouanne B. et al. A new recombinant cell bioassay for ultrasensitive determination of serum estrogenic bioactivity in children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 2. P. 791–797.

240. Weise M., De Levi S., Barnes K.M. et al. Effects of estrogen on growth plate senescence and epiphyseal fusion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001. Vol. 98. N. 12. P. 6871–6876.

241. Robertson D.M., Hale G.E., Jolley D. et al. Interrelationships between ovarian and pituitary hormones in ovulatory menstrual cycles across reproductive age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 1. P. 138–144.

242. Wallace E., Riley S.M., Crossley J.A. et al. Dimeric inhibins in amniotic fluid, maternal serum, and fetal serum in human pregnancy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. P. 218–222.

243. Majdic G., McNeilly A.S., Sharpe R. et al. Testicular expression of inhibin and activin subunits and follistatin in the rat and human fetus and neonate and during postnatal development in the rat // Endocrinology. 1997. Vol. 138. P. 2136–2147.

244. Andersson A., Skakkebaek N.E. Serum inhibin B levels during male childhood and puberty // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 180. N. 1–2. P. 103–107.

245. Hero M., Tommiska J., Vaaralahti K. et al. Circulating antimullerian hormone levels in boys decline during early puberty and correlate with inhibin B // Fertil. Steril. 2012. Vol. 97. N. 5. P. 1242–1247.

246. Chada M., Prusa R., Bronsky J. et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone during childhood and puberty in males: changes in serum concentrations in relation to age and stage of puberty // Physiol. Res. 2003. Vol. 52. N. 1. P. 45–51.

247. Chada M., Prusa R., Bronsky J. et al. Inhibin B, follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, and estradiol and their relationship to the regulation of follicle development in girls during childhood and puberty // Physiol Res. 2003. Vol. 52. N. 3. P. 341–346.

248. Foster C.M., Olton P.R., Padmanabhan V. Diurnal changes in FSH-regulatory peptides and their relationship to gonadotrophins in pubertal girls // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. N. 2. P. 543–548.

249. Crofton P.M., Evans A.E., Wallace A.M. et al. Nocturnal secretory dynamics of inhibin B and testosterone in pre- and peripubertal boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 2. P. 867–874.

250. Young J., Chanson P., Salenave S. et al. Testicular anti-mullerian hormone secretion is stimulated by recombinant human FSH in patients with congenital hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 2. P. 724–728.

251. Elsholz D.D., Padmanabhan V., Rosenfield R.L. et al. GnRH agonist stimulation of the pituitary-gonadal axis in children: age and sex differences in circulating inhibin-B and activin-A // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. N. 12. P. 2748–2758.

252. Foster C.M., Olton P.R., Racine M.S. et al. Sex differences in FSH-regulatory peptides in pubertal age boys and girls and effects of sex steroid treatment // Hum. Reprod. 2004. Vol. 19. N. 7. P. 1668–1676.

253. Lee P.A., Coughlin M.T., Bellinger M.F. No relationship of testicular size at orchiopexy with fertility in men who previously had unilateral cryptorchidism // J. Urol. 2001. Vol. 166. N. 1. P. 236–239.

https://t.me/medicina_free

254. Kubini K., Zachmann M., Albers N. et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 1. P. 134–138.
255. Josso N., Rey R.A., Picard J.Y. Anti-mullerian hormone: a valuable addition to the toolbox of the pediatric endocrinologist // Int. J. Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 674105.
256. Sir-Petermann T., Marquez L., Carcamo M. et al. Effects of birth weight on anti-müllerian hormone serum concentrations in infant girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 903–910.
257. Bergada I., Milani C., Bedecarras P. et al. Time course of the serum gonadotropin surge, inhibins, and anti-mullerian hormone in normal newborn males during the first month of life // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 10. P. 4092–4098.
258. Lee M.M., Donahoe P.K., Silverman B.L. et al. Measurements of serum mullerian inhibiting substance in the evaluation of children with nonpalpable gonads // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 336. P. 1480–1486.
259. Grumbach M.M., Richards G.E., Conte F.A. et al. Clinical disorders of adrenal function and puberty: an assessment of the role of the adrenal cortex in normal and abnormal puberty in man and evidence for an ACTH-like pituitary adrenal androgen stimulating hormone // James V.H.T., Serio M., Giusti G. et al. (eds). The Endocrine Function of the Human Adrenal Cortex, Serono Symposium. New York, NY: Academic Press, 1977. P. 583–612.
260. Noordam C., Dhir V., McNelis J.C. et al. Inactivating PAPSS2 mutations in a patient with premature pubarche // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. N. 22. P. 2310–2318.
261. August G.P., Tkachuk M., Grumbach M.M. Plasma testosterone-binding affinity and testosterone in umbilical cord plasma, late pregnancy, prepubertal children and adults // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1969. Vol. 29. P. 891–899.
262. Aubert M.L., Sizonenko P.C., Kaplan S.L. et al. The ontogenesis of human prolactin from fetal life to puberty // Crosignani P.G., Robyn C. (eds). Prolactin and Human Reproduction. New York, NY: Academic Press, 1977. P. 9–20.
263. Park A.S., Lawson M.A., Chuan S.S. et al. Serum anti-mullerian hormone concentrations are elevated in oligomenorrheic girls without evidence of hyperandrogenism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 4. P. 1786–1792.
264. Wikstrom A.M., Bay K., Hero M. et al. Serum insulin-like factor 3 levels during puberty in healthy boys and boys with Klinefelter syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 11. P. 4705–4708.
265. Trabado S., Maione L., Bry-Gauillard H. et al. Insulin-like peptide 3 (INSL3) in men with congenital hypogonadotropic hypogonadism/Kallmann syndrome and effects of different modalities of hormonal treatment: a single-center study of 281 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 2. P. E268–E275.
266. Randell E.W., Diamandis E.P., Ellis G. Serum prostate-specific antigen measured in children from birth to age 18 years // Clin. Chem. 1996. Vol. 42. P. 420–423.
267. Vieira J.G., Nishida S.K., Pereira A.B. et al. Serum levels of prostate-specific antigen in normal boys throughout puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. P. 1185–1187.
268. Van der Eerden B.C., Karperien M., Wit J.M. Systemic and local regulation of the growth plate // Endocr. Rev. 2003. Vol. 24. N. 6. P. 782–801.
269. Attie K.M., Ramirez N.R., Conte F.A. et al. The pubertal growth spurt in eight patients with true precocious puberty and growth hormone deficiency: evidence for a direct role of sex steroids // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 975–983.
270. Conte F.A., Grumbach M.M., Ito Y. et al. A syndrome of female pseudohermaphrodism, hypergonadotropic hypogonadism and multicystic ovaries associated with missence mutations in the gene encoding aromatase (P450 arom) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. P. 1287–1292.
271. Smith E.P., Boyd J., Frank G.R. et al. Estrogen resistance caused by a mutation by the estrogen-receptor in a man // N. Engl. J. Med. 1994. Vol. 331. P. 1056–1061.
272. Morishima A., Grumbach M.M., Simpson E.R. et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 3689–3698.
273. Bilezikian J.P., Morishima A., Bell J., Grumbach M.M. Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 339. N. 9. P. 599–603.

https://t.me/medicina_free

274. Carani C., Qin K., Simoni M. et al. Effect of testosterone and estradiol in a man with aromatase deficiency // N. Engl. J. Med. 1997. Vol. 337. N. 2. P. 91–95.

275. Rochira V., Faustini-Fustini M., Balestrieri A., Carani C. Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 5. P. 1841–1845.

276. Stratakis C.A., Vottero A., Brodie A. et al. The aromatase excess syndrome is associated with feminization of both sexes and autosomal dominant transmission of aberrant P450 aromatase gene transcription // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 4. P. 1348–1357.

277. Weise M., Flor A., Barnes K.M. et al. Determinants of growth during gonadotropin-releasing hormone analog therapy for precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 1. P. 103–107.

278. Eastell R. Role of oestrogen in the regulation of bone turnover at the menarche // J. Endocrinol. 2005. Vol. 185. N. 2. P. 223–234.

279. Hogler W., Briody J., Moore B. et al. Importance of estrogen on bone health in Turner syndrome: a cross-sectional and longitudinal study using dual-energy X-ray absorptiometry // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 1. P. 193–199.

280. Jarvinen T.L., Kannus P., Sievanen H. Estrogen and bone: a reproductive and locomotive perspective // J. Bone Miner. Res. 2003. Vol. 18. N. 11. P. 1921–1931.

281. Vanderschueren D., Vandenput L., Boonen S. et al. Androgens and bone // Endocr. Rev. 2004. Vol. 25. N. 3. P. 389–425.

282. Marcus R., Leary D., Schneider D.L. et al. The contribution of testosterone to skeletal development and maintenance: lessons from the androgen insensitivity syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 3. P. 1032–1037.

283. Veldhuis J.D., Roemmich J.N., Rogol A.D. Gender and sexual maturation-dependent contrasts in the neuroregulation of growth hormone secretion in prepubertal and late adolescent males and females: a general clinical research center-based study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 7. P. 2385–2394.

284. Racine M.S., Symons K.V., Foster C.M., Barkan A.L. Augmentation of growth hormone secretion after testosterone treatment in boys with constitutional delay of growth and adolescence: evidence against an increase in hypothalamic secretion of growth hormone-releasing hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 7. P. 3326–3331.

285. Harris D.A., Van Vliet G., Egli C.A. et al. Somatomedin-C in normal puberty and in true precocious puberty before and after treatment with a potent luteinizing hormone-releasing hormone agonist // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. P. 152–159.

286. Juul A., Fisker S., Scheike T. et al. Serum levels of growth hormone binding protein in children with normal and precocious puberty: relation to age, gender, body composition and gonadal steroids // Clin. Endocrinol. 2000. Vol. 52. N. 2. P. 165–172.

287. Lofqvist C., Andersson E., Gelander L. et al. Reference values for IGF-I throughout childhood and adolescence: a model that accounts simultaneously for the effect of gender, age, and puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 12. P. 5870–5876.

288. Lofqvist C., Andersson E., Gelander L. et al. Reference values for insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) and the ratio of insulin-like growth factor-I to IGFBP-3 throughout childhood and adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 3. P. 1420–1427.

289. Juul A., Dalgaard P., Blum W.F. et al. Serum levels of insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 (IGFBP-3) in healthy infants, children, and adolescents: the relation to IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2, age, sex, body mass index, and pubertal maturation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 2534–2542.

290. Jorge A.A., Souza S.C., Arnhold I.J., Mendonca B.B. The first homozygous mutation (S226I) in the highly-conserved WSXWS-like motif of the GH receptor causing Laron syndrome: suppression of GH secretion by GnRH analogue therapy not restored by dihydrotestosterone administration // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2004. Vol. 60. N. 1. P. 36–40.

291. Sjogren K., Liu J.L., Blad K. et al. Liver-derived insulin-like growth factor I (IGF-I) is the principal source of IGF-I in blood but is not required for postnatal body growth in mice // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1999. Vol. 96. N. 12. P. 7088–7092.

https://t.me/medicina_free

292. Van Wyk J.J., Grumbach M.M. Syndrome of precocious menstruation and galactorrhea in juvenile hypothyroidism: an example of hormonal overlap in pituitary feedback // J. Pediatr. 1960. Vol. 7. P. 416–435.

293. Auchus R.J. The physiology and biochemistry of adrenarche // Endocr. Dev. 2011. Vol. 20. P. 20–27.

294. Grumbach M.M., Kaplan S.L. The neuroendocrinology of human puberty: an ontogenetic perspective // Grumbach M.M., Sizonenko P.C., Aubert M.L. (eds). Control of the Onset of Puberty. Baltimore, MD: Williams&Wilkins, 1990. P. 1–68.

295. Grumbach M.M. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 5. P. 3122–3127.

296. Plant T.M. Hypothalamic control of the pituitary-gonadal axis in higher primates: key advances over the last two decades // J. Neuroendocrinol. 2008. Vol. 20. N. 6. P. 719–726.

297. Terasawa E., Kurian J.R., Guerriero K.A. et al. Recent discoveries on the control of gonadotrophin-releasing hormone neurones in nonhuman primates // J. Neuroendocrinol. 2010. Vol. 22. N. 7. P. 630–638.

298. Martinez de la Escalera G., Clapp C. Regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion: insights from GT1 immortal GnRH neurons // Arch. Med. Res. 2001. Vol. 32. N. 6. P. 486–498.

299. Shacham S., Harris D., Ben-Shlomo H. et al. Mechanism of GnRH receptor signaling on gonadotropin release and gene expression in pituitary gonadotrophs // Vitam. Horm. 2001. Vol. 63. P. 63–90.

300. Themmen A.P.N., Huhtaniemi I.T. Mutations of gonadotropins and gonadotropin receptors: elucidating the physiology and pathophysiology of pituitary-gonadal function // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. N. 5. P. 551–583.

301. Pitteloud N., Dwyer A.A., DeCruz S. et al. Inhibition of luteinizing hormone secretion by testosterone in men requires aromatization for its pituitary but not its hypothalamic effects: evidence from the tandem study of normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 3. P. 784–791.

302. Blackman B.E., Yoshida H., Paruthiyil S., Weiner R.I. Frequency of intrinsic pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion is regulated by the expression of cyclic nucleotide-gated channels in GT1 cells // Endocrinology. 2007. Vol. 148. N. 7. P. 3299–3306.

303. Abe H., Terasawa E. Firing pattern and rapid modulation of activity by estrogen in primate luteinizing hormone releasing hormone-1 neurons // Endocrinology. 2005. Vol. 146. N. 10. P. 4312–4320.

304. Knobil E. The neuroendocrine control of the menstrual cycle // Recent. Prog. Horm. Res. 1980. Vol. 36. P. 53–88.

305. Grumbach M.M. The neuroendocrinology of human puberty revisited // Horm. Res. 2002. Vol. 57 (Suppl. 2). P. 2–14.

306. Mahachoklertwattana P., Black S.M., Kaplan S.L. et al. Nitric oxide synthesized by gonadotropin-releasing hormone neurons is a mediator of N-methyl-D-aspartate (NMDA)-induced GnRH secretion // Endocrinology. 1994. Vol. 135. P. 1709–1712.

307. Herde M.K., Iremonger K.J., Constantin S., Herbison A.E. GnRH neurons elaborate a long-range projection with shared axonal and dendritic functions // J. Neurosci. 2013. Vol. 33. N. 31. P. 12 689–12 697.

308. Ubuka T., Tsutsui K. Evolution of gonadotropin-inhibitory hormone receptor and its ligand // Gen. Comp. Endocrinol. 2014. Vol. 209. P. 148–161.

309. Clarke I.J., Parkington H.C. Gonadotropin inhibitory hormone (GnIH) as a regulator of gonadotropes // Mol. Cell. Endocrinol. 2014. Vol. 385. N. 1–2. P. 36–44.

310. Lima C.J., Cardoso S.C., Lemos E.F. et al. Mutational analysis of the genes encoding RFRP-3, the human ortholog of gonadotropin-inhibitory hormone, and its receptor (GPR147) in patients with GnRH-dependent pubertal disorders // J. Neuroendocrinol. 2014. Vol. 26. N. 11. P. 817–824.

311. Seminara S.B., Crowley W.F.Jr. Kisspeptin and GPR54: discovery of a novel pathway in reproduction // J. Neuroendocrinol. 2008. Vol. 20. N. 6. P. 727–731.

312. Smith J.T., Clifton D.K., Steiner R.A. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling // Reproduction. 2006. Vol. 131. N. 4. P. 623–630.

https://t.me/medicina_free

313. Muir A.I., Chamberlain L., Elshourbagy N.A. et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1 // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276. N. 31. P. 28 969–28 975.
314. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor // Nature. 2001. Vol. 411. N. 6837. P. 613–617.
315. Shahab M., Mastronardi C., Seminara S.B. et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. N. 6. P. 2129–2134.
316. Gottsch M.L., Cunningham M.J., Smith J.T. et al. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse // Endocrinology. 2004. Vol. 145. N. 9. P. 4073–4077.
317. Messager S., Chatzidaki E.E., Ma D. et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2005. Vol. 102. N. 5. P. 1761–1766.
318. Han S.K., Gottsch M.L., Lee K.J. et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons by kisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty // J. Neurosci. 2005. Vol. 25. N. 49. P. 11349–11356.
319. Nazian S.J. Role of metastin in the release of gonadotropin-releasing hormone from the hypothalamus of the male rat // J. Androl. 2006. Vol. 27. N. 3. P. 444–449.
320. Seminara S.B., Messager S., Chatzidaki E.E. et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. N. 17. P. 1614–1627.
321. Castellano J.M., Navarro V.M., Fernandez-Fernandez R. et al. Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition // Endocrinology. 2005. Vol. 146. N. 9. P. 3917–3925.
322. Patterson M., Murphy K.G., Thompson E.L. et al. Administration of kisspeptin-54 into discrete regions of the hypothalamus potently increases plasma luteinising hormone and testosterone in male adult rats // J. Neuroendocrinol. 2006. Vol. 18. N. 5. P. 349–354.
323. Navarro V.M., Castellano J.M., Fernandez-Fernandez R. et al. Characterization of the potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54 // Endocrinology. 2005. Vol. 146. N. 1. P. 156–163.
324. Navarro V.M., Castellano J.M., Fernandez-Fernandez R. et al. Effects of KiSS-1 peptide, the natural ligand of GPR54, on follicle-stimulating hormone secretion in the rat // Endocrinology. 2005. Vol. 146. N. 4. P. 1689–1697.
325. Navarro V.M., Castellano J.M., Fernandez-Fernandez R. et al. Developmental and hormonally regulated messenger ribonucleic acid expression of KiSS-1 and its putative receptor, GPR54, in rat hypothalamus and potent luteinizing hormone-releasing activity of KiSS-1 peptide // Endocrinology. 2004. Vol. 145. N. 10. P. 4565–4574.
326. Navarro V.M., Fernandez-Fernandez R., Castellano J.M. et al. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54 // J. Physiol. 2004. Vol. 561 (Pt. 2). P. 379–386.
327. Matsui H., Takatsu Y., Kumano S. et al. Peripheral administration of metastin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004. Vol. 320. N. 2. P. 383–388.
328. Plant T.M., Ramaswamy S. Kisspeptin and the regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the rhesus monkey (Macaca mulatta) // Peptides. 2009. Vol. 30. N. 1. P. 67–75.
329. Ramaswamy S., Guerriero K.A., Gibbs R.B., Plant T.M. Structural interactions between kisspeptin and GnRH neurons in the mediobasal hypothalamus of the male rhesus monkey (Macaca mulatta) as revealed by double immunofluorescence and confocal microscopy // Endocrinology. 2008. Vol. 149. N. 9. P. 4387–4395.
330. Seminara S.B., Dipietro M.J., Ramaswamy S. et al. Continuous human metastin 45–54 infusion desensitizes G protein-coupled receptor 54-induced gonadotropin-releasing hormone release monitored indirectly in the juvenile male Rhesus monkey (Macaca mulatta): a finding with therapeutic implications // Endocrinology. 2006. Vol. 147. N. 5. P. 2122–2126.
331. Young J., George J.T., Tello J.A. et al. Kisspeptin restores pulsatile LH secretion in patients with neurokinin B signaling deficiencies: physiological, pathophysiological and therapeutic implications // Neuroendocrinology. 2013. Vol. 97. N. 2. P. 193–202.

https://t.me/medicina_free

332. Shibata M., Friedman R.L., Ramaswamy S., Plant T.M. Evidence that down regulation of hypothalamic KiSS-1 expression is involved in the negative feedback action of testosterone to regulate luteinising hormone secretion in the adult male rhesus monkey (Macaca mulatta) // J. Neuroendocrinol. 2007. Vol. 19. N. 6. P. 432–438.

333. Pompolo S., Pereira A., Estrada K.M., Clarke I.J. Colocalization of kisspeptin and gonadotropin-releasing hormone in the ovine brai //. Endocrinology. 2006. Vol. 147. N. 2. P. 804–810.

334. Skorupskaite K., George J.T., Anderson R.A. The kisspeptin-GnRH pathway in human reproductive health and disease // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. N. 4. P. 485–500.

335. Jayasena C.N., Nijher G.M., Narayanaswamy S. et al. Age-dependent elevations in plasma kisspeptin are observed in boys and girls when compared with adults // Ann. Clin. Biochem. 2014. Vol. 51 (Pt. 1). P. 89–96.

336. Kumar D., Boehm U. Genetic dissection of puberty in mice // Exp. Physiol. 2013. Vol. 98. N. 11. P. 1528–1534.

337. Schwanzel-Fukuda M., Crossin K.L., Pfaff D.W. et al. Migration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) neurons in early human embryos // J. Comp. Neurol. 1996. Vol. 366. P. 547–557.

338. Tobet S.A., Schwarting G.A. Minireview: recent progress in gonadotropin-releasing hormone neuronal migratio // Endocrinology. 2006. Vol. 147. N. 3. P. 1159–1165.

339. Clarkson J., Herbison A.E. Development of GABA and glutamate signaling at the GnRH neuron in relation to puberty // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255:32–38.

340. Schwanzel-Fukuda M., Bick D., Pfaff D.W. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-expressing cells do not migrate normally in an inherited hypogonadal (Kallmann) syndrome // Mol. Brain Res. 1989. Vol. 6. P. 311–326.

341. Terasawa E. Postnatal remodeling of gonadotropin-releasing hormone I neurons: toward understanding the mechanism of the onset of puberty. Endocrinology. 2006. Vol. 147. N. 8. P. 3650–3651.

342. Habert R., Lejeune H., Saez J.M. Origin, differentiation and regulation of fetal and adult Leydig cells // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 179. N. 1–2. P. 47–74.

343. Boukari K., Meduri G., Brailly-Tabard S. et al. Lack of androgen receptor expression in Sertoli cells accounts for the absence of anti-mullerian hormone repression during early human testis development // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 5. P. 1818–1825.

344. Mesiano S., Hart C.S., Heyer B.W. et al. Hormone ontogeny in the ovine fetus XXVI. A sex difference in the effect of castration on the hypothalamic-pituitary gonadotropin unit in the ovine fetus // Endocrinology. 1991. Vol. 129. P. 3073–3079.

345. Cuttler L., Egli C.A., Styne D.M. et al. Hormone ontogeny in the ovine fetus. XVIII. The effect of an opioid antagonist on luteinizing hormone secretion // Endocrinology. 1985. Vol. 116. P. 1997–2002.

346. Bettendorf M., de Zegher F., Albers N. et al. Acute N-methyl-D,L-aspartate administration stimulates the luteinizing hormone releasing hormone pulse generator in the ovine fetus // Horm. Res. 1999. Vol. 51. N. 1. P. 25–30.

347. Albers N., Hart C.S., Kaplan S.L. et al. Hormone ontogeny in the ovine fetus. XXIV. Porcine follicular fluid «inhibins» selectively suppress plasma follicle-stimulating hormone in the ovine fetus // Endocrinology. 1989. Vol. 125. P. 675–678.

348. Corbier P., Dehenin L., Castanier M. et al. Sex differences in serum luteinizing hormone and testosterone in the human neonate during the first few hours after birth // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 1347–1348.

349. Lustig R.H., Conte F.A., Kogan B.A. et al. Ontogeny of gonadotropin secretion in congenital anorchism: sexual dimorphism versus syndrome of gonadal dysgenesis and diagnostic considerations // J. Urol. 1987. Vol. 138. P. 587–591.

350. Terasawa E., Fernandez D.L. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates // Endocr. Rev. 2001. Vol. 22. N. 1. P. 111–151.

351. Sharpe R.M., Fraser H.M., Brougham M.F. et al. Role of the neonatal period of pituitary-testicular activity in germ cell proliferation and differentiation in the primate testis // Hum. Reprod. 2003. Vol. 18. N. 10. P. 2110–2117.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

352. Sharpe R.M., McKinnell C., Kivlin C., Fisher J.S. Proliferation and functional maturation of Sertoli cells, and their relevance to disorders of testis function in adulthood // Reproduction. 2003. Vol. 125. N. 6. P. 769–784.
353. Salti R., Galluzzi F., Bindi G. et al. Nocturnal melatonin patterns in children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 6. P. 2137–2144.
354. Lomniczi A., Wright H., Castellano J.M. et al. A system biology approach to identify regulatory pathways underlying the neuroendocrine control of female puberty in rats and nonhuman primates // Horm. Behav. 2013. Vol. 64. N. 2. P. 175–186.
355. Lomniczi A., Wright H., Ojeda S.R. Epigenetic regulation of female puberty // Front. Neuroendocrinol. 2015. Vol. 36. P. 90–107.
356. Gajdos Z.K., Henderson K.D., Hirschhorn J.N., Palmert M.R. Genetic determinants of pubertal timing in the general population // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 324. N. 1–2. P. 21–29.
357. Johnston F.E., Roche A.F., Schell L.M. et al. Critical weight at menarche // Am. J. Dis. Child. 1975. Vol. 129. N. 1. P. 19–23.
358. Vizmanos B., Marti-Henneberg C. Puberty begins with a characteristic subcutaneous body fat mass in each sex // Eur. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 54. N. 3. P. 203–208.
359. Buyken A.E., Karaolis-Danckert N., Remer T. Association of prepubertal body composition in healthy girls and boys with the timing of early and late pubertal markers // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 89. N. 1. P. 221–230.
360. Zhang Y., Proenca R., Maffel M. et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human analogue // Nature. 1994. Vol. 372. P. 425–432.
361. Spiegelman B.M., Flier J. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture // Cell. 1996. Vol. 87. P. 377–389.
362. Tartaglia L.A., Dembski M., Weng X. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R // Cell. 1995. Vol. 83. P. 1263–1271.
363. Cheung C.C., Thornton J.E., Nurani S.D. et al. A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse // Neuroendocrinology. 2001. Vol. 74. N. 1. P. 12–21.
364. Woller M., Tessmer S., Neff D. et al. Leptin stimulates gonadotropin releasing hormone release from cultured intact hemihypothalami and enzymatically dispersed neurons // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2001. Vol. 226. N. 6. P. 591–596.
365. Quennell J.H., Mulligan A.C., Tups A. et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function // Endocrinology. 2009. Vol. 150. N. 6. P. 2805–2812.
366. Donato J.Jr., Cravo R.M., Frazao R. et al. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. N. 1. P. 355–368.
367. Ahima R.S. No Kiss1ng by leptin during puberty? // J. Clin. Invest. 2011. Vol. 121. N. 1. P. 34–36.
368. Ahmed M.L., Ong K.K., Morrell D.J. et al. Longitudinal study of leptin concentrations during puberty: sex differences and relationship to changes in body composition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 3. P. 899–905.
369. Horlick M.B., Rosenbaum M., Nicolson M. et al. Effect of puberty on the relationship between circulating leptin and body composition // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 7. P. 2509–2518.
370. Palmert M.R., Radovick S., Boepple P.A. The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty [see comments] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83. N. 4. P. 1091–1096.
371. Clayton P.E., Trueman J.A. Leptin and puberty // Arch. Dis. Child. 2000. Vol. 83. N. 1. P. 1–4.
372. Grasemann C., Wessels H.T., Knauer-Fischer S. et al. Increase of serum leptin after short-term pulsatile GnRH administration in children with delayed puberty // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 150. N. 5. P. 691–698.
373. Mann D.R., Bhat G.K., Ramaswamy S. et al. Regulation of circulating leptin and its soluble receptor during pubertal development in the male rhesus monkey (Macaca mulatta) // Endocrine. 2007. Vol. 31. N. 2. P. 125–129.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

374. Li H.J., Ji C.Y., Wang W., Hu Y.H. A twin study for serum leptin, soluble leptin receptor, and free insulin-like growth factor-I in pubertal females // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 6. P. 3659–3664.

375. Banerjee I., Trueman J.A., Hall C.M. et al. Phenotypic variation in constitutional delay of growth and puberty: relationship to specific leptin and leptin receptor gene polymorphisms // Eur. J. Endocrinol. 2006. Vol. 155. N. 1. P. 121–126.

376. Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 10. P. 3686–3695.

377. Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction // Nature. 1998. Vol. 392. N. 6674. P. 398–401.

378. Farooqi I.S., Jebb S.A., Langmack G. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. N. 12. P. 879–884.

379. Andreelli F., Hanaire-Broutin H., Laville M. et al. Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipoatropic diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 2. P. 715–719.

380. Fernandez-Fernandez R., Martini A.C., Navarro V.M. et al. Novel signals for the integration of energy balance and reproduction // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 127–132.

381. Bottner A., Kratzsch J., Muller G. et al. Gender differences of adiponectin levels develop during the progression of puberty and are related to serum androgen levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 8. P. 4053–4061.

382. Gerber M., Boettner A., Seidel B. et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 8. P. 4503–4509.

383. Conte F.A., Grumbach M.M., Kaplan S.L., Reiter E.O. Correlation of luteinizing hormone-releasing factor-induced luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release from infancy to 19 years with the changing pattern of gonadotropin secretion in agonadal patients: relation to the restraint of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 50. P. 163–168.

384. Comite F., Cassorla F., Barnes K.M. et al. Luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy for central precocious puberty. Long term effect on somatic growth, bone maturation, and predicted height // JAMA. 1986. Vol. 255. P. 2613–2616.

385. Judge D.M., Kulin H.E., Santen R. et al. Hypothalamic hamartoma: a source of luteinizing-hormone-releasing factor in precocious puberty // N. Engl. J. Med. 1977. Vol. 296. P. 7–10.

386. Mahachoklertwattana P., Kaplan S.L., Grumbach M.M. The luteinizing hormone-releasing hormone-secreting hypothalamic hamartoma is a congenital malformation: natural history // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 77. P. 118–124.

387. Abreu A.P., Dauber A., Macedo D.B. et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3 // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. N. 26. P. 2467–2475.

388. Hughes I.A. Releasing the brake on puberty // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368. N. 26. P. 2513–2515.

389. Macedo D.B., Brito V.N., Latronico A.C. New causes of central precocious puberty: the role of the genetic factors // Neuroendocrinology. 2014. Vol. 100. N. 1. P. 1–8.

390. Di Giorgio N.P., Semaan S.J., Kim J. et al. Impaired GABAB receptor signaling dramatically up-regulates Kiss1 expression selectively in nonhypothalamic brain regions of adult but not prepubertal mice // Endocrinology. 2014. Vol. 155. N. 3. P. 1033–1044.

391. Ganguly K., Schinder A.F., Wong S.T., Poo M. GABA itself promotes the developmental switch of neuronal GABAergic responses from excitation to inhibition // Cell. 2001. Vol. 105. N. 4. P. 521–532.

392. Ottem E.N., Godwin J.G., Krishnan S., Petersen S.L. Dual-phenotype GABA/glutamate neurons in adult preoptic area: sexual dimorphism and function // J. Neurosci. 2004. Vol. 24. N. 37. P. 8097–8105.

393. Ha C.M., Choi J., Choi E.J. et al. NELL2, a neuron-specific EGF-like protein, is selectively expressed in glutamatergic neurons and contributes to the glutamatergic control of GnRH neurons at puberty // Neuroendocrinology. 2008. Vol. 88. N. 3. P. 199–211.

https://t.me/medicina_free

394. Terasawa E., Luchansky L.L., Kasuya E., Nyberg C.L. An increase in glutamate release follows a decrease in gamma aminobutyric acid and the pubertal increase in luteinizing hormone releasing hormone release in the female rhesus monkeys // J. Neuroendocrinol. 1999. Vol. 11. N. 4. P. 275–282.

395. Mahachoklertwattana P., Sanchez J., Kaplan S.L., Grumbach M.M. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors mediate the release of hormone (GnRH) by NMDA in a hypothalamic neuronal cell line (GT1-1) // Endocrinology. 1994. Vol. 134. N. 3. P. 1023–1030.

396. Blogowska A., Rzepka-Gorska I., Krzyzanowska-Swiniarska B. Is neuropeptide Y responsible for constitutional delay of puberty in girls? A preliminary report // Gynecol. Endocrinol. 2004. Vol. 19. N. 1. P. 22–25.

397. Reiter E.O., Kaplan S.L., Conte F.A., Grumbach M.M. Responsivity of pituitary gonadotropes to luteinizing hormone-releasing factor in idiopathic precocious puberty, precocious thelarche, precocious adrenarche, and in patients treated with medroxyprogesterone acetate // Pediatr. Res. 1975. Vol. 9. P. 111–116.

398. Wildt L., Marshall G., Knobil E. Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey // Science. 1980. Vol. 207. P. 1373–1375.

399. Crowley W.F.Jr., McArthur J.W. Stimulation of the normal menstrual cycle in Kallmann's syndrome by pulsatile administration of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51. N. 1. P. 173–175.

400. Hayes F.J., Seminara S.B., DeCruz S. et al. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 9. P. 3027–3035.

401. Apter D., Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone during female puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977. Vol. 45. P. 1039–1048.

402. Sklar C.A., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980. Vol. 51. P. 548–556.

403. Reiter E.O., Fuldauer V.G., Root A.W. Secretion of the adrenal androgen, dehydroepiandrosterone sulfate, during normal infancy, childhood, and adolescence, in sick infants, and in children with endocrinologic abnormalities // J. Pediatr. 1977. Vol. 90. P. 766–770.

404. Voutilainen R., Jaaskelainen J. Premature adrenarche: etiology, clinical findings, and consequences // J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 2015. Vol. 145. P. 226–236.

405. Campbell B. Adrenarche and the evolution of human life history // Am. J. Hum. Biol. 2006. Vol. 18. N. 5. P. 569–589.

406. Auchus R.J., Miller W.L. Molecular modeling of human P450c17 (17alpha-hydroxylase/17,20-lyase): insights into reaction mechanisms and effects of mutations // Mol. Endocrinol. 1999. Vol. 13. N. 7. P. 1169–1182.

407. Karteris E., Randeva H.S., Grammatopoulos D.K. et al. Expression and coupling characteristics of the CRH and orexin type 2 receptors in human fetal adrenals // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 9. P. 4512–4519.

408. Biason-Lauber A., Zachmann M., Schoenle E.J. Effect of leptin on CYP17 enzymatic activities in human adrenal cells: new insight in the onset of adrenarche // Endocrinology. 2000. Vol. 141. N. 4. P. 1446–1454.

409. Remer T., Manz F. Role of nutritional status in the regulation of adrenarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 11. P. 3936–3944.

410. Reiter E.O., Grumbach M.M., Kaplan S.L., Conte F.A. The response of pituitary gonadotropes to synthetic LRF in children with glucocorticoid-treated congenital adrenal hyperplasia: lack of effect of intrauterine and neonatal androgen excess // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975. Vol. 40. N. 2. P. 318–325.

411. Remer T., Manz F. The midgrowth spurt in healthy children is not caused by adrenarche // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 9. P. 4183–4186.

412. Sedlmeyer I.L., Palmert M.R. Delayed puberty: analysis of a large case series from an academic center // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 4. P. 1613–1620.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

413. Sedlmeyer I.L., Hirschhorn J.N., Palmert M.R. Pedigree analysis of constitutional delay of growth and maturation: determination of familial aggregation and inheritance patterns // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 12. P. 5581–5586.

414. Han J.C., Damaso L., Welch S. et al. Effects of growth hormone and nutritional therapy in boys with constitutional growth delay: a randomized controlled trial // J. Pediatr. 2011. Vol. 158. N. 3. P. 427–432.

415. Wu F.C., Brown D.C., Butler G.E. et al. Early morning plasma testosterone is an accurate predictor of imminent pubertal development in prepubertal boys // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76. P. 26–31.

416. Du Caju M.V., Op De Beeck L., Sys S.U. et al. Progressive deceleration in growth as an early sign of delayed puberty in boys // Horm. Res. 2000. Vol. 54. N. 3. P. 126–130.

417. Wehkalampi K., Vangonen K., Laine T., Dunkel L. Progressive reduction of relative height in childhood predicts adult stature below target height in boys with constitutional delay of growth and puberty // Horm. Res. 2007. Vol. 68. N. 2. P. 99–104.

418. Wehkalampi K., Pakkila K., Laine T., Dunkel L. Adult height in girls with delayed pubertal growth // Horm. Res. Paediatr. 2011. Vol. 76. N. 2. P. 130–135.

419. Yanovski J.A., Rose S.R., Municchi G. et al. Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in adolescents with short stature // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. N. 10. P. 908–917.

420. Carel J.C., Ecosse E., Nicolino M. et al. Adult height after long term treatment with recombinant growth hormone for idiopathic isolated growth hormone deficiency: observational follow up study of the French population based registry // BMJ. 2002. Vol. 325. N. 7355. P. 70.

421. Ranke M.B., Lindberg A., Martin D.D. et al. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 10. P. 4748–4753.

422. Reiter E.O. A brief review of the addition of gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-Ag) to growth hormone (GH) treatment of children with idiopathic growth hormone deficiency: Previously published studies from America // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 221–225.

423. Carel J.C., Eugster E.A., Rogol A. et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children // Pediatrics. 2009;123. N. 4. P. e752–e762.

424. Finkelstein B.S., Imperiale T.F., Speroff T. et al. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature: a meta-analysis // Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 2002. Vol. 156. N. 3. P. 230–240.

425. Bryant J., Baxter L., Cave C.B., Milne R. Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. N. 3. P. CD004440.

426. Hero M., Toiviainen-Salo S., Wickman S. et al. Vertebral morphology in aromatase inhibitor treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. N. 7. P. 1536–1543.

427. Mauras N., Gonzalez dP., Hsiang H.Y. et al. Anastrozole increases predicted adult height of short adolescent males treated with growth hormone: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial for one to three years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 3. P. 823–831.

428. Dunkel L. Use of aromatase inhibitors to increase final height // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 207–216.

429. Wit J.M., Hero M., Nunez S.B. Aromatase inhibitors in pediatrics // Nat. Rev. Endocrinol. 2012. Vol. 8. N. 3. P. 135–147.

430. Lin L., Conway G.S., Hill N.R. et al. A homozygous R262Q mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor (GNRHR) presenting as constitutional delay of growth and puberty with subsequent borderline oligospermia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 12. P. 5117–5121.

431. Muller H.L. Childhood craniopharyngioma // Pituitary. 2013. Vol. 16. N. 1. P. 56–67.

432. Keil M.F., Stratakis C.A. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics // Expert. Rev. Neurother. 2008. Vol. 8. N. 4. P. 563–574.

433. Brastianos P.K., Taylor-Weiner A., Manley P.E. et al. Exome sequencing identifies BRAF mutations in papillary craniopharyngiomas // Nat. Genet. 2014. Vol. 46. N. 2. P. 161–165.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

434. Holsken A., Buchfelder M., Fahlbusch R. et al. Tumour cell migration in adamantinomatous craniopharyngiomas is promoted by activated Wnt-signalling // Acta. Neuropathol. 2010. Vol. 119. N. 5. P. 631–639.
435. Bretault M., Boillot A., Muzard L. et al. Clinical review: bariatric surgery following treatment for craniopharyngioma: a systematic review and individual-level data meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 6. P. 2239–2246.
436. Elowe-Gruau E., Beltrand J., Brauner R. et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 6. P. 2376–2382.
437. Muller H.L., Handwerker G., Gebhardt U. et al. Melatonin treatment in obese patients with childhood craniopharyngioma and increased daytime sleepiness // Cancer Causes Control. 2006. Vol. 17. N. 4. P. 583–589.
438. Cohan P., Foulad A., Esposito F. et al. Symptomatic Rathke's cleft cysts: a report of 24 cases // J. Endocrinol. Invest. 2004. Vol. 27. N. 10. P. 943–948.
439. Schneider D.T., Calaminus G., Koch S. et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols // Pediatr. Blood Cancer. 2004. Vol. 42. N. 2. P. 169–175.
440. Mootha S.L., Barkovich A.J., Grumbach M.M. et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening and the occult intracranial germinoma in children and adolescents // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. N. 5. P. 1362–1367.
441. Khatua S., Dhall G., O'Neil S. et al. Treatment of primary CNS germinomatous germ cell tumors with chemotherapy prior to reduced dose whole ventricular and local boost irradiation // Pediatr. Blood Cancer. 2010. Vol. 55. N. 1. P. 42–46.
442. Da Silva N.S., Cappellano A.M., Diez B. et al. Primary chemotherapy for intracranial germ cell tumors: results of the third international CNS germ cell tumor study // Pediatr. Blood Cancer. 2010. Vol. 54. N. 3. P. 377–383.
443. Maity A., Shu H.K., Judkins A.R. et al. Testicular seminoma 16 years after treatment for CNS germinoma // J. Neurooncol. 2004. Vol. 70. N. 1. P. 83–85.
444. Rothman J., Greenberg R.E., Jaffe W.I. Nonseminomatous germ cell tumor of the testis 9 years after a germ cell tumor of the pineal gland: case report and review of the literature // Can. J. Urol. 2008. Vol. 15. N. 3. P. 4122–4124.
445. Bowers D.C., Nathan P.C., Constine L. et al. Subsequent neoplasms of the CNS among survivors of childhood cancer: a systematic review // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. N. 8. P. e321–e328.
446. Chahal H.S., Chapple J.P., Frohman L.A. et al. Clinical, genetic and molecular characterization of patients with familial isolated pituitary adenomas (FIPA) // Trends Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 21. N. 7. P. 419–427.
447. Freda P.U., Beckers A.M., Katznelson L. et al. Endocrine Society. Pituitary incidentaloma: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N. 4. P. 894–904.
448. Kars M., Souverein P.C., Herings R.M. et al. Estimated age- and sex-specific incidence and prevalence of dopamine agonist-treated hyperprolactinemia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 8. P. 2729–2734.
449. Fideleff H.L., Boquete H.R., Suarez M.G., Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents // Horm. Res. 2009. Vol. 72. N. 4. P. 197–205.
450. Knoepfelmacher M., Gomes M.C., Melo M.E., Mendonca B.B. Pituitary apoplexy during therapy with cabergoline in an adolescent male with prolactin-secreting macroadenoma // Pituitary. 2004. Vol. 7. N. 2. P. 83–87.
451. Colao A., Galderisi M., Di Sarno A. et al. Increased prevalence of tricuspid regurgitation in patients with prolactinomas chronically treated with cabergoline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 10. P. 3777–3784.
452. Fahie-Wilson M., Smith T.P. Determination of prolactin: the macroprolactin problem // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 27. N. 5. P. 725–742.
453. Abla O., Egeler R.M., Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: current concepts and treatments // Cancer Treat. Rev. 2010. Vol. 36. N. 4. P. 354–359.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

454. Frisk P., Arvidson J., Gustafsson J., Lonnerholm G. Pubertal development and final height after autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia // Bone Marrow Transplant. 2004. Vol. 33. N. 2. P. 205–210.
455. Gurney J.G., Kadan-Lottick N.S., Packer R.J. et al. Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study // Cancer. 2003. Vol. 97. N. 3. P. 663–673.
456. Byrne J., Fears T.R., Mills J.L. et al. Fertility in women treated with cranial radiotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // Pediatr. Blood Cancer. 2004. Vol. 42. N. 7. P. 589–597.
457. Silveira L.F., Latronico A.C. Approach to the patient with hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 5. P. 1781–1788.
458. Harrington J., Palmert M.R. Clinical review: distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism: critical appraisal of available diagnostic tests // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 9. P. 3056–3067.
459. Van Dop C., Burstein S., Conte F.A. et al. Isolated gonadotropin deficiency in boys: clinical characteristics and growth // J. Pediatr. 1987. Vol. 111. P. 684–692.
460. Sidhoum V.F., Chan Y.M., Lippincott M.F. et al. Reversal and relapse of hypogonadotropic hypogonadism: resilience and fragility of the reproductive neuroendocrine system // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 3. P. 861–870.
461. Kallmann F., Schonfeld W.A., Barrera S.W. Genetic aspects of primary eunuchoidism // Am. J. Ment. Defic. 1944. Vol. 48. P. 203–236.
462. Pitteloud N., Hayes F.J., Boepple P.A. et al. The role of prior pubertal development, biochemical markers of testicular maturation, and genetics in elucidating the phenotypic heterogeneity of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 1. P. 152–160.
463. Manara R., Salvalaggio A., Favaro A. et al. Brain changes in Kallmann syndrome // Am. J. Neuroradiol. 2014. Vol. 35. N. 9. P. 1700–1706.
464. Miraoui H., Dwyer A.A., Sykiotis G.P. et al. Mutations in FGF17, IL17RD, DUSP6, SPRY4, and FLRT3 are identified in individuals with congenital hypogonadotropic hypogonadism // Am. J. Hum. Genet. 2013. Vol. 92. N. 5. P. 725–743.
465. Sato N., Katsumata N., Kagami M. et al. Clinical assessment and mutation analysis of Kallmann syndrome 1 (KAL1) and fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1, or KAL2) in five families and 18 sporadic patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 3. P. 1079–1088.
466. Oliveira L.M., Seminara S.B., Beranova M. et al. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 4. P. 1532–1538.
467. Dode C., Levilliers J., Dupont J.M. et al. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome // Nat. Genet. 2003. Vol. 33. N. 4. P. 463–465.
468. Pitteloud N., Acierno J.S.Jr., Meysing A.U. et al. Reversible Kallmann syndrome, delayed puberty, and isolated anosmia occurring in a single family with a mutation in the fibroblast growth factor receptor 1 gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 3. P. 1317–1322.
469. Chung W.C., Moyle S.S., Tsai P.S. Fibroblast growth factor 8 signaling through fibroblast growth factor receptor 1 is required for the emergence of gonadotropin-releasing hormone neurons // Endocrinology. 2008. Vol. 149. N. 10. P. 4997–5003.
470. Semple R.K., Kemal T.A. The recent genetics of hypogonadotrophic hypogonadism — novel insights and new questions // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2010. Vol. 72. N. 4. P. 427–435.
471. Delphine Z., Bretones P., Lambe C. et al. Paediatric phenotype of Kallmann syndrome due to mutations of fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 78–83.
472. Matsumoto S., Yamazaki C., Masumoto K.H. et al. Abnormal development of the olfactory bulb and reproductive system in mice lacking prokineticin receptor PKR2 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol. 103. N. 11. P. 4140–4145.
473. Pitteloud N., Zhang C., Pignatelli D. et al. Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. N. 44. P. 17447–17452.

https://t.me/medicina_free

474. Xu N., Kim H.G., Bhagavath B. et al. Nasal embryonic LHRH factor (NELF) mutations in patients with normosmic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome // Fertil. Steril. 2011. Vol. 95. N. 5. P. 1613–1620. e1611-1613-1620.e1617.

475. Hanchate N.K., Giacobini P., Lhuillier P. et al. SEMA3A, a gene involved in axonal pathfinding, is mutated in patients with Kallmann syndrome // PLoS Genet. 2012. Vol. 8. N. 8. P. e1002896.

476. Pingault V., Bodereau V., Baral V. et al. Loss-of-function mutations in SOX10 cause Kallmann syndrome with deafness // Am. J. Hum. Genet. 2013. Vol. 92. N. 5. P. 707–724.

477. Tornberg J., Sykiotis G.P., Keefe K. et al. Heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 1, a gene involved in extracellular sugar modifications, is mutated in patients with idiopathic hypogonadotrophic hypogonadism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108. N. 28. P. 11524–11529.

478. Newbern K., Natrajan N., Kim H.G. et al. Identification of HESX1 mutations in Kallmann syndrome // Fertil. Steril. 2013. Vol. 99. N. 7. P. 1831–1837.

479. Kotan L.D., Hutchins B.I., Ozkan Y. et al. Mutations in FEZF1 cause Kallmann syndrome // Am. J. Hum. Genet. 2014. Vol. 95. N. 3. P. 326–331.

480. Jongmans M.C., Ravenswaaij-Arts C.M., Pitteloud N. et al. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome — the clinical overlap with CHARGE syndrome // Clin. Genet. 2009. Vol. 75. N. 1. P. 65–71.

481. Beier D.R., Dluhy R.G. Bench and bedside — the G protein-coupled receptor GPR54 and puberty // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. N. 17. P. 1589–1592.

482. Achermann J.C., Weiss J., Lee E.J., Jameson J.L. Inherited disorders of the gonadotropin hormones // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 179. N. 1–2. P. 89–96.

483. De Roux N., Milgrom E. Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors // Mol. Cell. Endocrinol. 2001. Vol. 179. N. 1–2. P. 83–87.

484. Deleted in review.

485. Bouligand J., Ghervan C., Tello J.A. et al. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. N. 26. P. 2742–2748.

486. Chan Y.M., de Guillebon A., Lang-Muritano M. et al. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. N. 28. P. 11 703–11 708.

487. Bedecarrats G.Y., Linher K.D., Janovick J.A. et al. Four naturally occurring mutations in the human GnRH receptor affect ligand binding and receptor function // Mol. Cell. Endocrinol. 2003. Vol. 205. N. 1–2. P. 51–64.

488. Janovick J.A., Maya-Nunez G., Conn P.M. Rescue of hypogonadotropic hypogonadism-causing and manufactured GnRH receptor mutants by a specific protein-folding template: misrouted proteins as a novel disease etiology and therapeutic target // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 7. P. 3255–3262.

489. Maya-Nunez G., Janovick J.A., Ulloa-Aguirre A. et al. Molecular basis of hypogonadotropic hypogonadism: restoration of mutant (E(90)K) GnRH receptor function by a deletion at a distant site // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. N. 5. P. 2144–2149.

490. Brothers S.P., Cornea A., Janovick J.A., Conn P.M. Human loss-of-function gonadotropin-releasing hormone receptor mutants retain wild-type receptors in the endoplasmic reticulum: molecular basis of the dominant-negative effect // Mol. Endocrinol. 2004. Vol. 18. N. 7. P. 1787–1797.

491. Gianetti E., Hall J.E., Au M.G. et al. When genetic load does not correlate with phenotypic spectrum: lessons from the GnRH receptor (GNRHR) // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 9. P. E1798–E1807.

492. Bin-Abbas B., Conte F.A., Grumbach M.M., Kaplan S.L. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated // J. Pediatr. 1999. Vol. 134. N. 5. P. 579–583.

493. Semple R.K., Achermann J.C., Ellery J. et al. Two novel missense mutations in G protein-coupled receptor 54 in a patient with hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 3. P. 1849–1855.

494. De Roux N., Genin E., Carel J.C. et al. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100. N. 19. P. 10 972–10 976.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

495. Wacker J.L., Feller D.B., Tang X.B. et al. Disease-causing mutation in GPR54 reveals the importance of the second intracellular loop for class A G-protein-coupled receptor function // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. N. 45. P. 31 068–31 078.
496. Jadhav U., Harris R.M., Jameson J.L. Hypogonadotropic hypogonadism in subjects with DAX1 mutations // Mol. Cell. Endocrinol. 2011. Vol. 346. N. 1–2. P. 65–73.
497. Merke D.P., Tajima T., Baron J., Cutler G.J. Hypogonadotropic hypogonadism in a female caused by an X-linked recessive mutation in the DAX1 gene // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. N. 16. P. 1248–1252.
498. Seminara S.B., Achermann J.C., Genel M. et al. X-linked adrenal hypoplasia congenita: a mutation in DAX1 expands the phenotypic spectrum in males and females // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 4501. P. 4509.
499. Tabarin A., Achermann J.C., Recan D. et al. A novel mutation in DAX1 causes delayed-onset adrenal insufficiency and incomplete hypogonadotropic hypogonadism // J. Clin. Invest. 2000. Vol. 105. N. 3. P. 321–328.
500. Talaban R., Sellick G.S., Spendlove H.E. et al. Inherited pericentric inversion (X)(p11.4q11.2) associated with delayed puberty and obesity in two brothers // Cytogenet. Genome Res. 2005. Vol. 109. N. 4. P. 480–484.
501. Topaloglu A.K., Reimann F., Guclu M. et al. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction // Nat. Genet. 2009. Vol. 41. N. 3. P. 354–358.
502. Young J., Bouligand J., Francou B. et al. TAC3 and TACR3 Defects cause hypothalamic congenital hypogonadotropic hypogonadism in humans // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 5. P. 2287–2295.
503. Gianetti E., Tusset C., Noel S.D. et al. TAC3/TACR3 mutations reveal preferential activation of GnRH release by neurokinin B in neonatal life followed by reversal in adulthood // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 6. P. 2857–2867.
504. Jackson R.S., Creemers J.W., Farooqi I.S. et al. Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112. N. 10. P. 1550–1560.
505. Pitteloud N., Boepple P.A., DeCruz S. et al. The fertile eunuch variant of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism: spontaneous reversal associated with a homozygous mutation in the gonadotropin-releasing hormone receptor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 6. P. 2470–2475.
506. Siegel E.T., Kim H.G., Nishimoto H.K., Layman L.C. The molecular basis of impaired follicle-stimulating hormone action: evidence from human mutations and mouse models // Reprod. Sci. (Thousand Oaks, Calif.). 2013. Vol. 20. N. 3. P. 211–233.
507. Hanna C.E., Mandel S.H., LaFranchi S.H. Puberty in the syndrome of septo-optic dysplasia // Am. J. Dis. Child. 1989. Vol. 143. P. 186–189.
508. Kaplan S.L., Grumbach M.M., Hoyt W.F. A syndrome of hypopituitary dwarfism, hypoplasia of optic nerves, and malformation of prosencephalon: report of 6 patients // Pediatr. Res. 1970. Vol. 4. P. 480–481.
509. Birkebaek N.H., Patel L., Wright N.B. et al. Endocrine status in patients with optic nerve hypoplasia: relationship to midline central nervous system abnormalities and appearance of the hypothalamic-pituitary axis on magnetic resonance imaging // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 11. P. 5281–5286.
510. McCabe M.J., Alatzoglou K.S., Dattani M.T. Septo-optic dysplasia and other midline defects: the role of transcription factors: HESX1 and beyond // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 25. N. 1. P. 115–124.
511. Nanni L., Ming J.E., Du Y. et al. SHH mutation is associated with solitary median maxillary central incisor: a study of 13 patients and review of the literature // Am. J. Med. Genet. 2001. Vol. 102. N. 1. P. 1–10.
512. Raivio T., Falardeau J., Dwyer A. et al. Reversal of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. N. 9. P. 863–873.
513. Netchine I., Sobrier M.L., Krude H. et al. Mutations in LHX3 result in a new syndrome revealed by combined pituitary hormone deficiency // Nat. Genet. 2000. Vol. 25. N. 2. P. 182–186.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

514. Davis S.W., Castinetti F., Carvalho L.R. et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: in search of novel regulatory genes // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 323. N. 1. P. 4–19.
515. Reynaud R., Chadli-Chaieb M., Vallette-Kasic S. et al. A familial form of congenital hypopituitarism due to a PROP1 mutation in a large kindred: phenotypic and in vitro functional studies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 11. P. 5779–5786.
516. Colvin S.C., Mullen R.D., Pfaeffle R.W., Rhodes S.J. LHX3 and LHX4 transcription factors in pituitary development and disease // Pediatr. Endocrinol. Rev. 2009. Vol. 6 (Suppl. 2). P. 283–290.
517. Takagi M., Ishii T., Inokuchi M. et al. Gradual loss of ACTH due to a novel mutation in LHX4: comprehensive mutation screening in Japanese patients with congenital hypopituitarism // PLoS ONE. 2012. Vol. 7. N. 9. P. e46008.
518. Franca M.M., Jorge A.A., Carvalho L.R. et al. Novel heterozygous nonsense GLI2 mutations in patients with hypopituitarism and ectopic posterior pituitary lobe without holoprosencephaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 11. P. E384–E391.
519. Solomon N.M., Ross S.A., Morgan T. et al. Array comparative genomic hybridisation analysis of boys with X linked hypopituitarism identifies a 3.9 Mb duplicated critical region at Xq27 containing SOX3 // J. Med. Genet. 2004. Vol. 41. N. 9. P. 669–678.
520. Tziaferi V., Kelberman D., Dattani M.T. The role of SOX2 in hypogonadotropic hypogonadism // Sex Dev. 2008. Vol. 2. N. 4–5. P. 194–199.
521. Cassidy S.B., Schwartz S., Miller J.L., Driscoll D.J. Prader–Willi syndrome // Genet. Med. 2012. Vol. 14. N. 1. P. 10–26.
522. Crino A., Schiaffini R., Ciampalini P. et al. Hypogonadism and pubertal development in Prader–Willi syndrome // Eur. J. Pediatr. 2003. Vol. 162. N. 5. P. 327–333.
523. Hirsch H.J., Eldar-Geva T., Benarroch F. et al. Primary testicular dysfunction is a major contributor to abnormal pubertal development in males with Prader–Willi syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 7. P. 2262–2268.
524. Schmidt H., Pozza S.B., Bonfig W. et al. Successful early dietary intervention avoids obesity in patients with Prader–Willi syndrome: a ten-year follow-up // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 21. N. 7. P. 651–655.
525. Carrel A.L., Myers S.E., Whitman B.Y., Allen D.B. Sustained benefits of growth hormone on body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader–Willi syndrome are dose-dependent // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 14. N. 8. P. 1097–1105.
526. Zaglia F., Zaffanello M., Biban P. Unexpected death due to refractory metabolic acidosis and massive hemolysis in a young infant with Prader–Willi syndrome // Am. J. Med. Genet. A. 2005. Vol. 132. N. 2. P. 219–221.
527. Fillion M., Deal C., Van Vliet G. Retrospective study of the potential benefits and adverse events during growth hormone treatment in children with Prader–Willi syndrome // J. Pediatr. 2009. Vol. 154. N. 2. P. 230–233.
528. Tauber M., Diene G., Mimoun E. et al. Prader–Willi syndrome as a model of human hyperphagia // Front. Horm. Res. 2014. Vol. 42. P. 93–106.
529. Forsythe E., Beales P.L. Bardet-Biedl syndrome // Eur. J. Hum. Genet. 2013. Vol. 21. N. 1. P. 8–13.
530. Swenne I. Weight requirements for return of menstruations in teenage girls with eating disorders, weight loss and secondary amenorrhoea // Acta. Paediatr. 2004. Vol. 93. N. 11. P. 1449–1455.
531. Zhang Z., Lindstrom M.J., Lai H.J. Pubertal height velocity and associations with prepubertal and adult heights in cystic fibrosis // J. Pediatr. 2013. Vol. 163. N. 2. P. 376–382.
532. Arrigo T., De Luca F., Lucanto C. et al. Nutritional, glycometabolic and genetic factors affecting menarcheal age in cystic fibrosis // Diabetes Nutr. Metab. 2004. Vol. 17. N. 2. P. 114–119.
533. Zemel B.S., Kawchak D.A., Ohene-Frempong K. et al. Effects of delayed pubertal development, nutritional status, and disease severity on longitudinal patterns of growth failure in children with sickle cell disease // Pediatr. Res. 2007. Vol. 61. N. 5 (Pt. 1). P. 607–613.
534. Chatterjee R., Mukhopadhyay T.N., Chandra S., Bajoria R. Sex steroid priming for induction of puberty in thalassemia patients with pulsatile reversible hypogonadotrophic hypogonadism // Hemoglobin. 2011. Vol. 35. N. 5–6. P. 659–664.

https://t.me/medicina_free

535. Caruso-Nicoletti M., De Sanctis V., Raiola G. et al. No difference in pubertal growth and final height between treated hypogonadal and non-hypogonadal thalassemic patients // Horm. Res. 2004. Vol. 62. N. 1. P. 17–22.
536. Hovi L., Saarinen-Pihkala U.M., Taskinen M. et al. Subnormal androgen levels in young female bone marrow transplant recipients with ovarian dysfunction, chronic GVHD and receiving glucocorticoid therapy // Bone Marrow Transplant. 2004. Vol. 33. N. 5. P. 503–508.
537. Williams P.L., Abzug M.J., Jacobson D.L. et al. Pubertal onset in children with perinatal HIV infection in the era of combination antiretroviral treatment // AIDS. 2013. Vol. 27. N. 12. P. 1959–1970.
538. Wikstrom A.M., Hovi L., Dunkel L., Saarinen-Pihkala U.M. Restoration of ovarian function after chemotherapy for osteosarcoma // Arch. Dis. Child. 2003. Vol. 88. N. 5. P. 428–431.
539. Steffens M., Beauloye V., Brichard B. et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 69. N. 5. P. 819–827.
540. Nottage K.A., Ness K.K., Li C. et al. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia — from the St. Jude Lifetime Cohort // Br. J. Haematol. 2014. Vol. 165. N. 3. P. 364–374.
541. Halmi K.A. Anorexia nervosa: an increasing problem in children and adolescents // Dialogues Clin. Neurosci. 2009. Vol. 11. N. 1. P. 100–103.
542. Attia E., Roberto C.A. Should amenorrhea be a diagnostic criterion for anorexia nervosa? // Int. J. Eat Disord. 2009. Vol. 42. N. 7. P. 581–589.
543. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
544. Arcelus J., Mitchell A.J., Wales J., Nielsen S. Mortality rates in patients with anorexia nervosa and other eating disorders. A meta-analysis of 36 studies // Arch. Gen. Psychiatry. 2011. Vol. 68. N. 7. P. 724–731.
545. Misra M., Klibanski A. Neuroendocrine consequences of anorexia nervosa in adolescents // Endocr. Dev. 2010. Vol. 17. P. 197–214.
546. Watson H.J., Bulik C.M. Update on the treatment of anorexia nervosa: review of clinical trials, practice guidelines and emerging interventions // Psychol. Med. 2013. Vol. 43. N. 12. P. 2477–2500.
547. Caronia L.M., Martin C., Welt C.K. et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. N. 3. P. 215–225.
548. Kaye W.H., Klump K.L., Frank G.K., Strober M. Anorexia and bulimia nervosa // Annu. Rev. Med. 2000. Vol. 51. P. 299–313.
549. Birmingham C.L., Touyz S., Harbottle J. Are anorexia nervosa and bulimia nervosa separate disorders? Challenging the «transdiagnostic» theory of eating disorders // Eur. Eat Disord. Rev. 2009. Vol. 17. N. 1. P. 2–13.
550. Torstveit M.K., Sundgot-Borgen J. Participation in leanness sports but not training volume is associated with menstrual dysfunction: a national survey of 1276 elite athletes and controls // Br. J. Sports Med. 2005. Vol. 39. N. 3. P. 141–147.
551. Claessens A.L., Bourgois J., Beunen G. et al. Age at menarche in relation to anthropometric characteristics, competition level and boat category in elite junior rowers // Ann. Hum. Biol. 2003. Vol. 30. N. 2. P. 148–159.
552. Markou K.B., Mylonas P., Theodoropoulou A. et al. The influence of intensive physical exercise on bone acquisition in adolescent elite female and male artistic gymnasts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 9. P. 4383–4387.
553. Theodoropoulou A., Markou K.B., Vagenakis G.A. et al. Delayed but normally progressed puberty is more pronounced in artistic compared with rhythmic elite gymnasts due to the intensity of training // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 11. P. 6022–6027.
554. Klentrou P., Plyley M. Onset of puberty, menstrual frequency, and body fat in elite rhythmic gymnasts compared with normal controls // Br. J. Sports Med. 2003. Vol. 37. N. 6. P. 490–494.
555. Malina R.M., Baxter-Jones A.D., Armstrong N. et al. Role of intensive training in the growth and maturation of artistic gymnasts // Sports Med. 2013. Vol. 43. N. 9. P. 783–802.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

556. Munoz M.T., de la Piedra C., Barrios V. et al. Changes in bone density and bone markers in rhythmic gymnasts and ballet dancers: implications for puberty and leptin levels // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151. N. 4. P. 491–496.
557. Fenichel R.M., Warren M.P. Anorexia, bulimia, and the athletic triad: evaluation and management // Curr. Osteoporos Rep. 2007. Vol. 5. N. 4. P. 160–164.
558. Georgopoulos N.A., Theodoropoulou A., Leglise M. et al. Growth and skeletal maturation in male and female artistic gymnasts // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 9. P. 4377–4382.
559. Kaplan P., Baris H., De Meirleir L. et al. Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children // Eur. J. Pediatr. 2013. Vol. 172. N. 4. P. 447–458.
560. Picardi A., Cipponeri E., Bizzarri C. et al. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control // Fertil. Steril. 2008. Vol. 90. N. 5. P. 1875–1877.
561. Dias J., Martins S., Carvalho S. et al. Mauriac syndrome still exists // Endocrinol. Nutr. 2013. Vol. 60. N. 5. P. 245–248.
562. Achermann J.C., Hughes I.A. Disorders of sex development // Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. (eds). Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2011. P. 868–934.
563. Klinefelter H.F. Jr, Reifenstein E.C.Jr., Albright F. Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without A-leydigism, and increased excretion of follicle-stimulating hormone // J. Clin. Endocrinol. 1942. Vol. 2. P. 615–627.
564. Aksglaede L., Link K., Giwercman A. et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 2013. Vol. 163C. N. 1. P. 55–63.
565. Cabrol S., Ross J.L., Fennoy I. et al. Assessment of Leydig and Sertoli cell functions in infants with nonmosaic Klinefelter syndrome: insulin-like peptide 3 levels are normal and positively correlated with LH levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N. 4. P. E746–E753.
566. Ross J.L., Samango-Sprouse C., Lahlou N. et al. Early androgen deficiency in infants and young boys with 47,XXY Klinefelter syndrome // Horm. Res. 2005. Vol. 64. N. 1. P. 39–45.
567. Christiansen P., Andersson A.M., Skakkebaek N.E. Longitudinal studies of inhibin B levels in boys and young adults with Klinefelter syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 2. P. 888–891.
568. Wikstrom A.M., Painter J.N., Raivio T. et al. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2006. Vol. 65. N. 1. P. 92–97.
569. Fullerton G., Hamilton M., Maheshwari A. Should non-mosaic Klinefelter syndrome men be labelled as infertile in 2009? // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. N. 3. P. 588–597.
570. Van Saen D., Gies I., De Schepper J. et al. Can pubertal boys with Klinefelter syndrome benefit from spermatogonial stem cell banking? // Hum. Reprod. 2012. Vol. 27. N. 2. P. 323–330.
571. Wikstrom A.M., Dunkel L., Wickman S. et al. Are adolescent boys with Klinefelter syndrome androgen deficient? A longitudinal study of Finnish 47,XXY boys // Pediatr. Res. 2006. Vol. 59. N. 6. P. 854–859.
572. Zinn A.R., Ramos P., Elder F.F. et al. Androgen receptor CAGn repeat length influences phenotype of 47,XXY (Klinefelter) syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 9. P. 5041–5046.
573. Zitzmann M., Depenbusch M., Gromoll J., Nieschlag E. X-chromosome inactivation patterns and androgen receptor functionality influence phenotype and social characteristics as well as pharmacogenetics of testosterone therapy in Klinefelter patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 12. P. 6208–6217.
574. Groth K.A., Skakkebaek A., Host C. et al. Clinical review: Klinefelter syndrome — a clinical update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 1. P. 20–30.
575. Fennoy I. Testosterone and the child (0–12 years) with Klinefelter syndrome (47XXY): a review // Acta. Paediatr. 2011. Vol. 100. N. 6. P. 846–850.
576. Patterson B.C., Wasilewski-Masker K., Ryerson A.B. et al. Endocrine health problems detected in 519 patients evaluated in a pediatric cancer survivor program // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 3. P. 810–818.

https://t.me/medicina_free

577. Van den Berg H., Furstner F., van den Bos C., Behrendt H. Decreasing the number of MOPP courses reduces gonadal damage in survivors of childhood Hodgkin disease // Pediatr. Blood Cancer. 2004. Vol. 42. N. 3. P. 210–215.

578. Ginsberg J.P., Carlson C.A., Lin K. et al. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: a report of acceptability and safety // Hum. Reprod. 2010. Vol. 25. N. 1. P. 37–41.

579. Auchus R.J. The genetics, pathophysiology, and management of human deficiencies of P450c17 // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2001. Vol. 30. N. 1. P. 101–119, vii.

580. Martin R.M., Lin C.J., Costa E.M. et al. P450c17 deficiency in Brazilian patients: biochemical diagnosis through progesterone levels confirmed by CYP17 genotyping // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. N. 12. P. 5739–5746.

581. Miller W.L. Steroid hormone synthesis in mitochondria // Mol. Cell. Endocrinol. 2013. Vol. 379. N. 1–2. P. 62–73.

582. Kaku U., Kameyama K., Izawa M. et al. Ovarian histological findings in an adult patient with the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) deficiency reveal the impairment of steroidogenesis by lipoid deposition // Endocr. J. 2008. Vol. 55. N. 6. P. 1043–1049.

583. Huhtaniemi I., Alevizaki M. Gonadotrophin resistance // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 20. N. 4. P. 561–576.

584. Bay K., Main K.M., Toppari J., Skakkebaek N.E. Testicular descent: INSL3, testosterone, genes and the intrauterine milieu // Nat. Rev. Urol. 2011. Vol. 8. N. 4. P. 187–196.

585. Sijstermans K., Hack W.W., Meijer R.W., van der Voort-Doedens L.M. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review // Int. J. Androl. 2008. Vol. 31. N. 1. P. 1–11.

586. Jensen M.S., Toft G., Thulstrup A.M. et al. Cryptorchidism concordance in monozygotic and dizygotic twin brothers, full brothers, and half-brothers // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. N. 1. P. 124–129.

587. Wood H.M., Elder J.S. Cryptorchidism and testicular cancer: separating fact from fiction // J. Urol. 2009. Vol. 181. N. 2. P. 452–461.

588. Grinspon R.P., Ropelato M.G., Bedecarras P. et al. Gonadotrophin secretion pattern in anorchid boys from birth to pubertal age: pathophysiological aspects and diagnostic usefulness // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2012. Vol. 76. N. 5. P. 698–705.

589. Grinspon R.P., Loreti N., Braslavsky D. et al. Sertoli cell markers in the diagnosis of paediatric male hypogonadism // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 25. N. 1–2. P. 3–11.

590. Bondy C.A. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 1. P. 10–25.

591. Gatti J.M., Ostlie D.J. The use of laparoscopy in the management of nonpalpable undescended testes // Curr. Opin. Pediatr. 2007. Vol. 19. N. 3. P. 349–353.

592. Shibata Y., Kojima Y., Mizuno K. et al. Optimal cut off value of contralateral testicular size for prediction of absent testis in Japanese boys with nonpalpable testis // Urology. 2010. Vol. 76. N. 1. P. 78–81.

593. Akre O., Pettersson A., Richiardi L. Risk of contralateral testicular cancer among men with unilaterally undescended testis: a meta analysis // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124. N. 3. P. 687–689.

594. Bakker N.E., Wolffenbuttel K.P., Looijenga L.H., Hokken-Koelega A.C. Testes in infants with Prader–Willi syndrome: hCG treatment, surgery and histology // J. Urol. 2015. Vol. 193. N. 1. P. 291–298.

595. Thorup J., Petersen B.L., Kvist K., Cortes D. Bilateral undescended testes classified according to preoperative and postoperative status of gonadotropins and inhibin B in relation to testicular histopathology at bilateral orchiopexy in infant boys // J. Urol. 2012. Vol. 188 (Suppl. 4). P. 1436–1442.

596. Lee P.A., Coughlin M.T. Fertility after bilateral cryptorchidism. Evaluation by paternity, hormone, and semen data // Horm. Res. 2001. Vol. 55. N. 1. P. 28–32.

597. Giwercman A., Hansen L.L., Skakkebaek N.E. Initiation of sperm production after bilateral orchiopexy: clinical and biological implications // J. Urol. 2000. Vol. 163. N. 4. P. 1255–1256.

598. Moller H., Evans H. Epidemiology of gonadal germ cell cancer in males and females // APMIS. 2003. Vol. 111. N. 1. P. 43–46.

599. Main K.M., Skakkebaek N.E., Toppari J. Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection // Endocr. Dev. 2009. Vol. 14. P. 167–173.

https://t.me/medicina_free

600. Thorup J., McLachlan R., Cortes D. et al. What is new in cryptorchidism and hypospadias – a critical review on the testicular dysgenesis hypothesis // J. Pediatr. Surg. 2010. Vol. 45. N. 10. P. 2074–2086.

601. La Scala G.C., Ein S.H. Retractile testes: an outcome analysis on 150 patients // J. Pediatr. Surg. 2004. Vol. 39. N. 7. P. 1014–1017.

602. Cicognani A., Alessandroni R., Pasini A. et al. Low birth weight for gestational age and subsequent male gonadal function // J. Pediatr. 2002. Vol. 141. N. 3. P. 376–379.

603. Allvin K., Ankarberg-Lindgren C., Fors H., Dahlgren J. Elevated serum levels of estradiol, dihydrotestosterone, and inhibin B in adult males born small for gestational age // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 4. P. 1464–1469.

604. Jensen R.B., Vielwerth S., Larsen T. et al. Pituitary-gonadal function in adolescent males born appropriate or small for gestational age with or without intrauterine growth restriction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 4. P. 1353–1357.

605. Marchini A., Rappold G., Schneider K.U. SHOX at a glance: from gene to protein // Arch. Physiol. Biochem. 2007. Vol. 113. N. 3. P. 116–123.

606. Mortensen K.H., Hansen K.W., Erlandsen M. et al. Ambulatory arterial stiffness index in Turner syndrome: the impact of sex hormone replacement therapy // Horm. Res. 2009. Vol. 72. N. 3. P. 184–189.

607. Doerr H.G., Bettendorf M., Hauffa B.P. et al. Uterine size in women with Turner syndrome after induction of puberty with estrogens and long-term growth hormone therapy: results of the German IGLU Follow-up Study 2001 // Hum. Reprod. 2005. Vol. 20. N. 5. P. 1418–1421.

608. Karnis M.F., Zimon A.E., Lalwani S.I. et al. Risk of death in pregnancy achieved through oocyte donation in patients with Turner syndrome: a national survey // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. N. 3. P. 498–501.

609. Even L., Cohen A., Marbach N. et al. Longitudinal analysis of growth over the first 3 years of life in Turner's syndrome // J. Pediatr. 2000. Vol. 137. N. 4. P. 460–464.

610. Ranke M.B., Stubbe P., Majewski F., Bierich J.R. Spontaneous growth in Turner's syndrome // Acta. Paediatr. Scand. Suppl. 1988. Vol. 343. P. 22–30.

611. Ross J.L., Quigley C.A., Cao D. et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 364. N. 13. P. 1230–1242.

612. Cave C.B., Bryant J., Milne R. Recombinant growth hormone in children and adolescents with Turner syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. N. 3. P. CD003887.

613. Bannink E.M., van der Palen R.L., Mulder P.G., de Muinck Keizer-Schrama S.M. Long-term follow-up of GH-treated girls with Turner syndrome: metabolic consequences // Horm. Res. 2009. Vol. 71. N. 6. P. 343–349.

614. Gravholt C.H., Vestergaard P., Hermann A.P. et al. Increased fracture rates in Turner's syndrome: a nationwide questionnaire survey // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2003. Vol. 59. N. 1. P. 89–96.

615. Ari M., Bakalov V.K., Hill S., Bondy C.A. The effects of GH treatment on bone mineral density and body composition in girls with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 11. P. 4302–4305.

616. Sas T.C., de Muinck Keizer-Schrama S., Stijnen T. et al. Carbohydrate metabolism during long-term growth hormone (GH) treatment and after discontinuation of GH treatment in girls with Turner syndrome participating in a randomized dose-response study. Dutch Advisory Group on Growth Hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 2. P. 769–775.

617. Carel J.C., Ecosse E., Bastie-Sigeac I. et al. Quality of life determinants in young women with Turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 4. P. 1992–1997.

618. Davenport M.L. Approach to the patient with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 4. P. 1487–1495.

619. Lepage J.F., Hong D.S., Hallmayer J., Reiss A.L. Genomic imprinting effects on cognitive and social abilities in prepubertal girls with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 3. P. E460–E464.

620. Hoepffner W., Horn L.C., Simon E. et al. Gonadoblastomas in 5 patients with 46,XY gonadal dysgenesis // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2005. Vol. 113. N. 4. P. 231–235.

t.me/medicina – free
https://t.me/medicina_free

621. McCann-Crosby B., Mansouri R., Dietrich J.E. et al. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2014. Vol. 2014. N. 1. P. 4.

622. Irtan S., Orbach D., Helfre S., Sarnacki S. Ovarian transposition in prepubescent and adolescent girls with cancer // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14. N. 13. P. e601–e608.

623. Metzger M.L., Meacham L.R., Patterson B. et al. Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31. N. 9. P. 1239–1247.

624. Hughes E.G., Neal M.S. Ovulation suppression to protect against chemotherapy-induced ovarian toxicity: helpful or just hopeful? // Hum. Reprod. Update. 2008. Vol. 14. N. 6. P. 541–542.

625. Waimey K.E., Duncan F.E., Su H.I. et al. Future directions in oncofertility and fertility preservation: a report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference // J. Adolesc. Young Adult Oncol. 2013. Vol. 2. N. 1. P. 25–30.

626. Welt C.K. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 68. N. 4. P. 499–509.

627. Rubio-Gozalbo M.E., Gubbels C.S., Bakker J.A. et al. Gonadal function in male and female patients with classic galactosemia // Hum. Reprod. Update. 2010. Vol. 16. N. 2. P. 177–188.

628. Crisponi L., Deiana M., Loi A. et al. The putative forkhead transcription factor FOXL2 is mutated in blepharophimosis/ptosis/epicanthus inversus syndrome // Nat. Genet. 2001. Vol. 27. N. 2. P. 159–166.

629. Skillern A., Rajkovic A. Recent developments in identifying genetic determinants of premature ovarian failure // Sex Dev. 2008. Vol. 2. N. 4–5. P. 228–243.

630. Jaeken J., Matthijs G. Congenital disorders of glycosylation // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2001. Vol. 2. P. 129–151.

631. Tapanainen J.S., Aittomaki K., Min J. et al. Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility // Nat. Genet. 1997. Vol. 15. P. 205–206.

632. Latronico A.C., Arnhold I.J. Inactivating mutations of the human luteinizing hormone receptor in both sexes // Semin. Reprod. Med. 2012. Vol. 30. N. 5. P. 382–386.

633. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 12. P. 4565–4592.

634. Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. Noonan syndrome // Lancet. 2013. Vol. 381. N. 9863. P. 333–342.

635. Noordam C., Peer P.G., Francois I. et al. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11 // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159. N. 3. P. 203–208.

636. Binder G. Response to growth hormone in short children with Noonan syndrome: correlation to genotype // Horm. Res. 2009. Vol. 72 (Suppl. 2). P. 52–56.

637. Resende E.A., Lara B.H., Reis J.D. et al. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. N. 4. P. 1424–1429.

638. Binder G., Schweizer R., Blumenstock G., Braun R. Inhibin B plus LH versus GnRH agonist test for distinguishing constitutional delay of growth and puberty from isolated hypogonadotropic hypogonadism in boys // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2015. Vol. 82. N. 1. P. 100–105.

639. Dunkel L., Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty // Eur. J. Endocrinol. 2014. Vol. 170. N. 6. P. R229–R239.

640. Costa-Barbosa F.A., Balasubramanian R., Keefe K.W. et al. Prioritizing genetic testing in patients with Kallmann syndrome using clinical phenotypes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 5. P. E943–E953.

641. Palmert M.R., Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. N. 5. P. 443–453.

642. Ahmed S.F., Tucker P., Mayo A. et al. Randomized, crossover comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase 4171 // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17. N. 7. P. 941–950.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

643. Santhakumar A., Miller M., Quinton R. Pubertal induction in adult males with isolated hypogonadotropic hypogonadism using long-acting intramuscular testosterone undecanoate 1-g depot (Nebido) // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014. Vol. 80. N. 1. P. 155–157.

644. Mayo A., Macintyre H., Wallace A.M., Ahmed S.F. Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 2. P. 681–687.

645. Ankarberg-Lindgren C., Kristrom B., Norjavaara E. Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study // Horm. Res. Paediatr. 2014. Vol. 81. N. 4. P. 239–244.

646. Turgeon J.L., McDonnell D.P., Martin K.A., Wise P.M. Hormone therapy: physiological complexity belies therapeutic simplicity. Science. 2004. Vol. 304. N. 5675. P. 1269–1273.

647. Rosenfeld R.G., Nicodemus B.C. The transition from adolescence to adult life: physiology of the «transition» phase and its evolutionary basis // Horm. Res. 2003. Vol. 60 (Suppl. 1). P. 74–77.

648. Lee P.A., Houk C.P. Outcome studies among men with micropenis // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17. N. 8. P. 1043–1053.

649. Delemarre-van de Waal H.A. Application of gonadotropin releasing hormone in hypogonadotropic hypogonadism — diagnostic and therapeutic aspects // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 151 (Suppl. 3). P. U89–U94.

650. Kunz G.J., Klein K.O., Clemons R.D. et al. Virilization of young children after topical androgen use by their parents. Pediatrics. 2004. Vol. 114. N. 1. P. 282–284.

651. Piippo S., Lenko H., Kainulainen P., Sipila I. Use of percutaneous estrogen gel for induction of puberty in girls with Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 7. P. 3241–3247.

652. Hindmarsh P.C. How do you initiate oestrogen therapy in a girl who has not undergone puberty? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2009. Vol. 71. N. 1. P. 7–10.

653. Gussinye M., Terrades P., Yeste D. et al. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult Turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy // Horm. Res. 2000. Vol. 54. N. 3. P. 131–135.

654. Wit J.M., Langenhorst V.J., Jansen M. et al. Dehydroepiandrosterone sulfate treatment for atrichia pubis // Horm. Res. 2001. Vol. 56. N. 3–4. P. 134–139.

655. Kaplan S.L., Grumbach M.M. Clinical review 14: pathophysiology and treatment of sexual precocity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990. Vol. 71. P. 785–789.

656. Thamdrup E. Precocious Sexual Development: A Clinical Study of 100 Patients. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1961.

657. Paul D., Conte F.A., Grumbach M.M., Kaplan S.L. Long-term effect of gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on final and near-final height in 26 children with true precocious puberty treated at a median age of less than 5 years // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 546–551.

658. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004. Vol. 114 (Suppl. 2 4th Report). P. 555–576.

659. De Vries L., Kauschansky A., Shohat M., Phillip M. Familial central precocious puberty suggests autosomal dominant inheritance // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 4. P. 1794–1800.

660. Teles M.G., Bianco S.D., Brito V.N. et al. A GPR54-activating mutation in a patient with central precocious puberty // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. N. 7. P. 709–715.

661. Silveira L.G., Noel S.D., Silveira-Neto A.P. et al. Mutations of the KISS1 gene in disorders of puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 5. P. 2276–2280.

662. Palmert M.R., Malin H.V., Boepple P.A. Unsustained or slowly progressive puberty in young girls: initial presentation and long-term follow-up of 20 untreated patients [see comments] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 2. P. 415–423.

663. Codner E., Roman R. Premature thelarche from phenotype to genotype. Pediatr. Endocrinol. Rev. 2008. Vol. 5. N. 3. P. 760–765.

664. Bizzarri C., Spadoni G.L., Bottaro G. et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset

https://t.me/medicina_free

of premature thelarche in the first three years of life // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 2. P. 433–439.

665. Willemsen R.H., Elleri D., Williams R.M. et al. Pros and cons of GnRHa treatment for early puberty in girls // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. N. 6. P. 352–363.

666. Palmert M.R., Boepple P.A. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 6. P. 2364–2368.

667. Lazar L., Meyerovitch J., de Vries L. et al. Treated and untreated women with idiopathic precocious puberty: long-term follow-up and reproductive outcome between the third and fifth decades // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2014. Vol. 80. N. 4. P. 570–576.

668. Armstrong G.T., Whitton J.A., Gajjar A. et al. Abnormal timing of menarche in survivors of central nervous system tumors: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. Cancer. 2009. Vol. 115. N. 11. P. 2562–2570.

669. Soriano-Guillen L., Corripio R., Labarta J.I. et al. Central precocious puberty in children living in Spain: incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 9. P. 4305–4313.

670. Erkula G., Jones K.B., Sponseller P.D. et al. Growth and maturation in Marfan syndrome // Am. J. Med. Genet. 2002. Vol. 109. N. 2. P. 100–115.

671. Sadeghi-Nejad A., Kaplan S.L., Grumbach M.M. The effect of medroxyprogesterone acetate on adrenocortical function in children with precocious puberty // J. Pediatr. 1971. Vol. 78. P. 616–624.

672. Knobil E., Plant T.M., Wildt L. et al. Control of the rhesus monkey menstrual cycle: permissive role of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone // Science. 1980. Vol. 207. P. 1371–1373.

673. Chan Y.M., Fenoglio-Simeone K.A., Paraschos S. et al. Central precocious puberty due to hypothalamic hamartomas correlates with anatomic features but not with expression of GnRH, TGFalpha, or KISS1 // Horm. Res. Paediatr. 2010. Vol. 73. N. 5. P. 312–319.

674. Jung H., Parent A.S., Ojeda S.R. Hypothalamic hamartoma: a paradigm/ model for studying the onset of puberty // Endocr. Dev. 2005. Vol. 8. P. 81–93.

675. Styne D.M., Harris D.A., Egli C.A. et al. Treatment of true precocious puberty with a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist: effect on growth, sexual maturation, pelvic sonography, and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1985. Vol. 61. N. 1. P. 142–151.

676. Jung H., Carmel P., Schwartz M.S. et al. Some hypothalamic hamartomas contain transforming growth factor α, a puberty-inducing growth factor, not luteinizing hormone releasing hormone neurons // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. P. 4695–4701.

677. Pescovitz O.H., Comite F., Hench K. et al. The NIH experience with precocious puberty: diagnostic subgroups and response to short-term luteinizing hormone releasing hormone analogue therapy // J. Pediatr. 1986. Vol. 108. P. 47–54.

678. Rosenfeld J.V., Harvey A.S., Wrennall J. et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas, with control of seizures, in children with gelastic epilepsy // Neurosurgery. 2001. Vol. 48. N. 1. P. 108–118.

679. Brandberg G., Raininko R., Eeg-Olofsson O. Hypothalamic hamartoma with gelastic seizures in Swedish children and adolescents // Eur. J. Paediatr. Neurol. 2004. Vol. 8. N. 1. P. 35–44.

680. Fohlen M., Lellouch A., Delalande O. Hypothalamic hamartoma with refractory epilepsy: surgical procedures and results in 18 patients // Epileptic Disord. 2003. Vol. 5. N. 4. P. 267–273.

681. Barajas M.A., Ramirez-Guzman M.G., Rodriguez-Vazquez C. et al. Gamma knife surgery for hypothalamic hamartomas accompanied by medically intractable epilepsy and precocious puberty: experience in Mexico // J. Neurosurg. 2005. Vol. 102 (Suppl.). P. 53–55.

682. Freeman J.L., Zacharin M., Rosenfeld J.V., Harvey A.S. The endocrinology of hypothalamic hamartoma surgery for intractable epilepsy // Epileptic Disord. 2003. Vol. 5. N. 4. P. 239–247.

683. Mashour G.A., Driever P.H., Hartmann M. et al. Circulating growth factor levels are associated with tumorigenesis in neurofibromatosis type 1 // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10. N. 17. P. 5677–5683.

684. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference // Arch. Neurol. 1988. Vol. 45. N. 5. P. 575–578.

685. Boulanger J.M., Larbrisseau A. Neurofibromatosis type 1 in a pediatric population: Ste-Justine's experience // Can. J. Neurol. Sci. 2005. Vol. 32. N. 2. P. 225–231.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

686. Clark S.J., Van Dop C., Conte F.A. et al. Reversible true precocious puberty secondary to a congenital arachnoid cyst // Am. J. Dis. Child. 1988. Vol. 142. P. 255–256.
687. Teilmann G., Petersen J.H., Gormsen M. et al. Early puberty in internationally adopted girls: hormonal and clinical markers of puberty in 276 girls examined biannually over two years // Horm. Res. 2009. Vol. 72. N. 4. P. 236–246.
688. Lee P.A., Klein K., Mauras N. et al. Efficacy and safety of leuprolide acetate 3-month depot 11.25 milligrams or 30 milligrams for the treatment of central precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 5. P. 1572–1580.
689. Lewis K.A., Goldyn A.K., West K.W., Eugster E.A. A single histrelin implant is effective for 2 years for treatment of central precocious puberty // J. Pediatr. 2013. Vol. 163. N. 4. P. 1214–1216.
690. Boepple P.A., Mansfield M.J., Wierman M.E. et al. Use of a potent, long acting agonist of gonadotropin-releasing hormone in the treatment of precocious puberty // Endocr. Rev. 1986. Vol. 7. P. 24–33.
691. Mouat F., Hofman P.L., Jefferies C. et al. Initial growth deceleration during GnRH analogue therapy for precocious puberty // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2009. Vol. 70. N. 5. P. 751–756.
692. Sklar C.A., Rothenberg S., Blumberg D. et al. Suppression of the pituitary-gonadal axis in children with central precocious puberty: effects on growth, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and prolactin secretion // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 734–738.
693. Pasquino A.M., Pucarelli I., Accardo F. et al. Long-term observation of 87 girls with idiopathic central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analogs: impact on adult height, body mass index, bone mineral content, and reproductive function // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. N. 1. P. 190–195.
694. Tanaka T., Niimi H., Matsuo N. et al. Results of long-term follow-up after treatment of central precocious puberty with leuprorelin acetate: evaluation of effectiveness of treatment and recovery of gonadal function. The TAP-144-SR Japanese Study Group on Central Precocious Puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 3. P. 1371–1376.
695. Liu G., Duranteau L., Carel J.C. et al. Leydig-cell tumors caused by an activating mutation of the gene encoding the luteinizing hormone receptor [see comments] // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 341. N. 23. P. 1731–1736.
696. Wu M.H., Lin S.J., Wu L.H. et al. Clinical suppression of precocious puberty with cetrorelix after failed treatment with GnRH agonist in a girl with gonadotrophin-independent precocious puberty // Reprod. Biomed. Online. 2005. Vol. 11. N. 1. P. 18–21.
697. Arrigo T., De Luca F., Antoniazzi F. et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 150. N. 4. P. 533–537.
698. Verrotti A., Basciani F., Trotta D. et al. Serum leptin levels in girls with precocious puberty // Diabetes Nutr. Metab. 2003. Vol. 16. N. 2. P. 125–129.
699. Lewis K.A., Eugster E.A. Random luteinizing hormone often remains pubertal in children treated with the histrelin implant for central precocious puberty // J. Pediatr. 2013. Vol. 162. N. 3. P. 562–565.
700. Feuillan P.P., Jones J.V., Barnes K.M. et al. Boys with precocious puberty due to hypothalamic hamartoma: reproductive axis after discontinuation of gonadotropin-releasing hormone analog therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. N. 11. P. 4036–4038.
701. Heger S., Muller M., Ranke M. et al. Long-term GnRH agonist treatment for female central precocious puberty does not impair reproductive function // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 217–220.
702. Franceschi R., Gaudino R., Marcolongo A. et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women who had idiopathic central precocious puberty // Fertil. Steril. 2010. Vol. 93. N. 4. P. 1185–1191.
703. Cheng S., Volgyi E., Tylavsky F.A. et al. Trait-specific tracking and determinants of body composition: a 7-year follow-up study of pubertal growth in girls // BMC Med. 2009. Vol. 7. P. 5.
704. Van Puijenbroek E., Verhoef E., de Graaf L. Slipped capital femoral epiphyses associated with the withdrawal of a gonadotrophin releasing hormone // BMJ. 2004. Vol. 328. N. 7452. P. 1353.
705. Van der Hoef M., Niggli F.K., Willi U.V., Huisman T.A. Solitary infantile choriocarcinoma of the liver: MRI findings // Pediatr. Radiol. 2004. Vol. 34. N. 10. P. 820–823.

https://t.me/medicina_free

706. Blohm M.E., Gobel U. Unexplained anaemia and failure to thrive as initial symptoms of infantile choriocarcinoma: a review // Eur. J. Pediatr. 2004. Vol. 163. N. 1. P. 1–6.
707. Starzyk J., Starzyk B., Bartnik-Mikuta A. et al. Gonadotropin releasing hormone-independent precocious puberty in a 5-year-old girl with suprasellar germ cell tumor secreting beta-hCG and alpha-fetoprotein // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 14. N. 6. P. 789–796.
708. Shinoda J., Sakai N., Yano H. et al. Prognostic factors and therapeutic problems of primary intracranial choriocarcinoma/germ-cell tumors with high levels of HCG // J. Neurooncol. 2004. Vol. 66. N. 1–2. P. 225–240.
709. Dickerman R.D., Stevens Q.E., Steide J.A., Schneider S.J. Precocious puberty associated with a pineal cyst: is it disinhibition of the hypothalamic-pituitary axis? // Neuro. Endocrinol. Lett. 2004. Vol. 25. N. 3. P. 173–175.
710. Ambrosi B., Bassetti M., Ferrario R. et al. Precocious puberty in a boy with a PRL-, LH- and FSH-secreting pituitary tumour: hormonal and immunocytochemical studies // Acta. Endocrinol. (Copenh.). 1990. Vol. 122. P. 569–576.
711. Speiser P.W., Azziz R., Baskin L.S. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 9. P. 4133–4160.
712. Auchus R.J., Miller W.L. Congenital adrenal hyperplasia — more dogma bites the dust // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 3. P. 772–775.
713. Kamrath C., Hochberg Z., Hartmann M.F. et al. Increased activation of the alternative «backdoor» pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 3. P. E367–E375.
714. Auchus R.J., Witchel S.F., Leight K.R. et al. Guidelines for the Development of Comprehensive Care Centers for Congenital Adrenal Hyperplasia: guidance from the CARES Foundation Initiative // Int. J. Pediatr. Endocrinol. 2010. Vol. 275213. P. 2010.
715. Reisch N., Rottenkolber M., Greifenstein A. et al. Testicular adrenal rest tumors develop independently of long-term disease control: a longitudinal analysis of 50 adult men with congenital adrenal hyperplasia due to classic 21-hydroxylase deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 11. P. E1820–E1826.
716. Domenice S., Latronico A.C., Brito V.N. et al. Adrenocorticotropin-dependent precocious puberty of testicular origin in a boy with X-linked adrenal hypoplasia congenita due to a novel mutation in the DAX1 gene // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 9. P. 4068–4071.
717. Argente J., Ozisik G., Pozo J. et al. A novel single base deletion at codon 434 (1301delT) of the DAX1 gene associated with prepubertal testis enlargement // Mol. Genet. Metab. 2003. Vol. 78. N. 1. P. 79–81.
718. Petkovic V., Salemi S., Vassella E. et al. Leydig-cell tumour in children: variable clinical presentation, diagnostic features, follow-up and genetic analysis of four cases // Horm. Res. 2007. Vol. 67. N. 2. P. 89–95.
719. Leung A.C., Kogan S.J. Focal lobular spermatogenesis and pubertal acceleration associated with ipsilateral Leydig cell hyperplasia // Urology. 2000. Vol. 56. N. 3. P. 508–509.
720. Rosenthal S.M., Grumbach M.M., Kaplan S.L. Gonadotropin-independent familial sexual precocity with premature Leydig and germinal cell maturation (familial testotoxicosis): effects of a potent luteinizing hormone-releasing factor agonist and medroxyprogesterone acetate therapy in four cases // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1983. Vol. 57. P. 571–579.
721. Gondos B., Egli C.A., Rosenthal S.M., Grumbach M.M. Testicular changes in gonadotropin-independent familial male sexual precocity. Familial testotoxicosis // Arch. Pathol. Lab. Med. 1985. Vol. 109. P. 990–995.
722. Wierman M.E., Beardsworth D.E., Mansfield M.J. et al. Puberty without gonadotropins. A unique mechanism of sexual development // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 312. P. 65–72.
723. Huhtaniemi I. The Parkes lecture. Mutations of gonadotrophin and gonadotrophin receptor genes: what do they teach us about reproductive physiology? // J. Reprod. Fertil. 2000. Vol. 119. N. 2. P. 173–186.
724. Soriano-Guillen L., Mitchell V., Carel J.C. et al. Activating mutations in the luteinizing hormone receptor gene: a human model of non-follicle-stimulating hormone-dependent inhibin production and germ cell maturation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91. N. 8. P. 3041–3047.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

725. Egli C.A., Rosenthal S.M., Grumbach M.M. et al. Pituitary gonadotropin-independent male-limited autosomal dominant sexual precocity in nine generations: familial testotoxicosis // J. Pediatr. 1985. Vol. 106. P. 33–40.
726. Rosenthal I.M., Refetoff S., Rich B. et al. Response to challenge with gonadotropin-releasing hormone agonist in a mother and her two sons with a constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor — a clinical research center study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 3802–3806.
727. Dufau M.L. The luteinizing hormone receptor // Annu. Rev. Physiol. 1998. Vol. 60. P. 461–496.
728. Shenker A., Laue L., Kosugi S. et al. A constitutively activating mutation of the luteinizing hormone receptor in familial male precocious puberty // Nature. 1993. Vol. 365. P. 652–654.
729. Latronico A.C., Segaloff D.L. Naturally occurring mutations of the luteinizing-hormone receptor: lessons learned about reproductive physiology and G protein-coupled receptors // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 65. N. 4. P. 949–958.
730. Kremer H., Martens J.W., van Reen M. et al. A limited repertoire of mutations of the luteinizing hormone (LH) receptor gene in familial and sporadic patients with male LH-independent precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84. N. 3. P. 1136–1140.
731. Laue L., Chan W.Y., Hsueh A.J. et al. Genetic heterogeneity of constitutively activating mutations of the human luteinizing hormone receptor in familial male-limited precocious puberty // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92. P. 1906–1910.
732. Wu S.M., Leschek E.W., Rennert O.M., Chan W.Y. Luteinizing hormone receptor mutations in disorders of sexual development and cancer // Front. Biosci. 2000. Vol. 5. P. D343–D352.
733. Ulloa-Aguirre A., Reiter E., Bousfield G. et al. Constitutive activity in gonadotropin receptors // Adv. Pharmacol. (San Diego, Calif.). 2014. Vol. 70. P. 37–80.
734. Holland F.J., Fishman L., Bailey J.D., Fazekas A.T. Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LHRH-analogue therapy // N. Engl. J. Med. 1985. Vol. 312. N. 16. P. 1023–1028.
735. Soriano-Guillen L., Lahlou N., Chauvet G. et al. Adult height after ketoconazole treatment in patients with familial male-limited precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 1. P. 147–151.
736. Laue L., Kenigsberg D., Pescovitz O.H. et al. Treatment of familial male precocious puberty with spironolactone and testolactone // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. N. 8. P. 496–502.
737. Partsch C.J., Krone N., Riepe F.G. et al. Long-term follow-up of spontaneous development in a boy with familial male precocious puberty // Horm. Res. 2004. Vol. 62. N. 4. P. 177–181.
738. Lenz A.M., Shulman D., Eugster E.A. et al. Bicalutamide and third-generation aromatase inhibitors in testotoxicosis // Pediatrics. 2010. Vol. 126. N. 3. P. e728–e733.
739. Leschek E.W., Chan W.Y., Diamond D.A. et al. Nodular Leydig cell hyperplasia in a boy with familial male-limited precocious puberty // J. Pediatr. 2001. Vol. 138. N. 6. P. 949–951.
740. Andersson A.M., Skakkebaek N.E. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health // Eur. J. Endocrinol. 1999. Vol. 140. N. 6. P. 477–485.
741. Spiegel A.M. Mutations in G proteins and G protein-coupled receptors in endocrine disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81. P. 2434–2442.
742. Nakamoto J.M., Zimmerman D., Jones E.A. et al. Concurrent hormone resistance (pseudohypoparathyroidism type Ia) and hormone independence (testotoxicosis) caused by a unique mutation in the G alpha s gene. Biochem Mol Med. 1996. Vol. 58. P. 18–24.
743. De Silva K.S., Kanumakala S., Grover S.R. et al. Ovarian lesions in children and adolescents — an 11-year review // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 17. N. 7. P. 951–957.
744. Arisaka O., Hosaka A., Shimura N. et al. Effect of neonatal ovarian cysts on infant growth // Clin. Pediatr. Endocrinol. 1995. Vol. 4. P. 155–162.
745. Jenner M.R., Kelch R.P., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Hormonal changes in puberty. IV. Plasma estradiol, LH, and FSH in prepubertal children, pubertal females, and in precocious puberty, premature thelarche, hypogonadism, and in a child with a feminizing ovarian tumor // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1972. Vol. 34. P. 521–530.
746. Butler M.G., Najjar J.L. Do some patients with fragile X syndrome have precocious puberty // Am. J. Med. Genet. 1988. Vol. 31. P. 779–781.

https://t.me/medicina_free

747. Natarajan A., Wales J.K., Marven S.S., Wright N.P. Precocious puberty secondary to massive ovarian oedema in a 6-month-old girl // Eur. J. Endocrinol. 2004. Vol. 150. N. 2. P. 119–123.
748. Richards G.E., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Sexual precocity associated with functional follicular cysts, prepubertal gonadotropins and LRF response and fluctuating estrogen levels // Pediatr. Res. 1977. Vol. 11. P. 431.
749. Feuillan P.P., Jones J., Oerter K.E. et al. Luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-independent precocious puberty unresponsive to LHRH agonist therapy in two girls lacking the features of the McCune–Albright syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. Vol. 73. P. 1370–1373.
750. Hassan E., Creatsas G., Michalas S. Genital tumors during childhood and adolescence. A clinical and pathological study of 71 cases // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 1999. Vol. 26. N. 1. P. 20–21.
751. Dalgaard M.D., Weinhold N., Edsgard D. et al. A genome-wide association study of men with symptoms of testicular dysgenesis syndrome and its network biology interpretation // J. Med. Genet. 2012. Vol. 49. N. 1. P. 58–65.
752. Sarnacki S., Brisse H. Surgery of ovarian tumors in children // Horm. Res. Paediatr. 2011. Vol. 75. N. 3. P. 220–224.
753. Schultz K.A., Sencer S.F., Messinger Y. et al. Pediatric ovarian tumors: a review of 67 cases // Pediatr. Blood Cancer. 2005. Vol. 44. N. 2. P. 167–173.
754. Shankar K.R., Wakhlu A., Kokai G.K. et al. Ovarian adenocarcinoma in premenarchal girls // J. Pediatr. Surg. 2001. Vol. 36. N. 3. P. 511–515.
755. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C. et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement // Endocr. Rev. 2009. Vol. 30. N. 4. P. 293–342.
756. Gladen B.C., Klebanoff M.A., Hediger M.L. et al. Prenatal DDT exposure in relation to anthropometric and pubertal measures in adolescent males // Environ Health Perspect. 2004. Vol. 112. N. 17. P. 1761–1767.
757. Pectasides D., Pectasides E., Psyrri A. Granulosa cell tumor of the ovary // Cancer Treat. Rev. 2008. Vol. 34. N. 1. P. 1–12.
758. Geerts I., Vergote I., Neven P., Billen J. The role of inhibins B and antimullerian hormone for diagnosis and follow-up of granulosa cell tumors // Int. J. Gynecol. Cancer. 2009. Vol. 19. N. 5. P. 847–855.
759. Cecchetto G., Ferrari A., Bernini G. et al. Sex cord stromal tumors of the ovary in children: a clinicopathological report from the Italian TREP project // Pediatr. Blood Cancer. 2011. Vol. 56. N. 7. P. 1062–1067.
760. Abed A.A., Gunther K., Kraus C. et al. Mutation screening at the RNA level of the STK11/LKB1 gene in Peutz–Jeghers syndrome reveals complex splicing abnormalities and a novel mRNA isoform (STK11 c.597598insIVS4) // Hum. Mutat. 2001. Vol. 18. N. 5. P. 397–410.
761. Zumkeller W., Krause U., Holzhausen H.J. et al. Ovarian sex cord tumor with annular tubules associated with precocious puberty // Med. Pediatr. Oncol. 2000. Vol. 35. N. 2. P. 144–146.
762. Phornphutkul C., Okubo T., Wu K. et al. Aromatase p450 expression in a feminizing adrenal adenoma presenting as isosexual precocious puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 2. P. 649–652.
763. Shenker A., Weinstein L.S., Moran A. et al. Severe endocrine and nonendocrine manifestations of the McCune–Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein Gs // J. Pediatr. 1993. Vol. 123. P. 509–518.
764. Horvath A., Stratakis C.A. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune–Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2008. Vol. 9. N. 1. P. 1–11.
765. Brown R.J., Kelly M.H., Collins M.T. Cushing syndrome in the McCune–Albright syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. N. 4. P. 1508–1515.
766. Dumitrescu C.E., Collins M.T. McCune–Albright syndrome // Orphanet. J. Rare Dis. 2008. Vol. 3. P. 12.
767. Paris F., Philibert P., Lumbroso S. et al. Isolated Cushing's syndrome: an unusual presentation of McCune–Albright syndrome in the neonatal period // Horm. Res. 2009. Vol. 72. N. 5. P. 315–319.
768. Lumbroso S., Paris F., Sultan C. Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune–Albright syndrome — a European Collaborative Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 5. P. 2107–2113.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

769. Mantovani G., Bondioni S., Lania A.G. et al. Parental origin of Gsalpha mutations in the McCune–Albright syndrome and in isolated endocrine tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 6. P. 3007–3009.

770. Roman R., Johnson M.C., Codner E. et al. Activating GNAS1 gene mutations in patients with premature thelarche // J. Pediatr. 2004. Vol. 145. N. 2. P. 218–222.

771. Tavassoli F.A., Norris H.J. Sertoli tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 28 cases with ultrastructural observations // Cancer. 1980. Vol. 46. P. 2282–2297.

772. De Sanctis C., Lala R., Matarazzo P. et al. McCune–Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 12. N. 6. P. 817–826.

773. Leet A.I., Chebli C., Kushner H. et al. Fracture incidence in polyostotic fibrous dysplasia and the McCune–Albright syndrome // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. N. 4. P. 571–577.

774. Hannon T.S., Noonan K., Steinmetz R. et al. Is McCune–Albright syndrome overlooked in subjects with fibrous dysplasia of bone? // J. Pediatr. 2003. Vol. 142. N. 5. P. 532–538.

775. Salenave S., Boyce A.M., Collins M.T., Chanson P. Acromegaly and McCune–Albright syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 6. P. 955–1969.

776. Eugster E.A., Rubin S.D., Reiter E.O. et al. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune–Albright syndrome: a multicenter trial // J. Pediatr. 2003. Vol. 143. N. 1. P. 60–66.

777. Boyce A.M., Chong W.H., Shawker T.H. et al. Characterization and management of testicular pathology in McCune–Albright syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 9. P. E1782–E1790.

778. Coutant R., Lumbroso S., Rey R. et al. Macroorchidism due to autonomous hyperfunction of Sertoli cells and G(s)alpha gene mutation: an unusual expression of McCune–Albright syndrome in a prepubertal boy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. N. 4. P. 1778–1781.

779. Wasniewska M., De Luca F., Bertelloni S. et al. Testicular microlithiasis: an unreported feature of McCune–Albright syndrome in males // J. Pediatr. 2004. Vol. 145. N. 5. P. 670–672.

780. Miller W.L., Auchus R.J., Geller D.H. The regulation of 17,20 lyase activity // Steroids. 1997. Vol. 62. P. 133–142.

781. Happle R. The McCune Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism // Clin. Genet. 1986. Vol. 29. P. 321–324.

782. Chattopadhyay A., Kumar V., Marulaiah M. Polycystic ovaries, precocious puberty and acquired hypothyroidism: the Van Wyk and Grumbach syndrome // J. Pediatr. Surg. 2003. Vol. 38. N. 9. P. 1390–1392.

783. Anasti J.N., Flack M.R., Froehlich J. et al. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism [see comments] // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1995. Vol. 80. P. 276–279.

784. Partsch C.J., Sippell W.G. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens // Hum. Reprod. Update. 2001. Vol. 7. N. 3. P. 292–302.

785. Henley D.V., Lipson N., Korach K.S., Bloch C.A. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. N. 5. P. 479–485.

786. Yu Y.M., Punyasavatsu N., Elder D., D'Ercole A.J. Sexual development in a two-year-old boy induced by topical exposure to testosterone // Pediatrics. 1999. Vol. 104. N. 2. P. e23.

787. Andersson A.M., Skakkebaek N.E. Exposure to exogenous estrogens in food: possible impact on human development and health // Eur. J. Endocrinol. 1999. Vol. 140. N. 6. P. 477–485.

788. Larriuz-Serrano M.C., Perez-Cardona C.M., Ramos-Valencia G., Bourdony C.J. Natural history and incidence of premature thelarche in Puerto Rican girls aged 6 months to 8 years diagnosed between 1990 and 1995 // P. R. Health Sci. J. 2001. Vol. 20. N. 1. P. 13–18.

789. Van Winter J.T., Noller K.L., Zimmerman D., Melton L.J. 3rd. Natural history of premature thelarche in Olmsted County, Minnesota, 1940 to 1984 // J. Pediatr. 1990. Vol. 116. N. 2. P. 278–280.

790. Blanck H.M., Marcus M., Tolbert P.E. et al. Age at menarche and Tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl // Epidemiology. 2000. Vol. 11. N. 6. P. 641–647.

791. Chen A., Chung E., DeFranco E.A. et al. Serum PBDEs and age at menarche in adolescent girls: analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004 // Environ Res. 2011. Vol. 111. N. 6. P. 831–837.

792. Massart F., Seppia P., Pardi D. et al. High incidence of central precocious puberty in a bounded geographic area of northwest Tuscany: an estrogen disrupter epidemic? // Gynecol. Endocrinol. 2005. Vol. 20. N. 2. P. 92–98.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

793. Mouritsen A., Frederiksen H., Sorensen K. et al. Urinary phthalates from 168 girls and boys measured twice a year during a 5-year period: associations with adrenal androgen levels and puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 9. P. 3755–3764.

794. Wolff M.S., Britton J.A., Russo J.C. TCDD and puberty in girls // Environ Health Perspect. 2005. Vol. 113. N. 1. P. A17.

795. Rais-Bahrami K., Nunez S., Revenis M.E. et al. Follow-up study of adolescents exposed to di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) as neonates on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support // Environ Health Perspect. 2004. Vol. 112. N. 13. P. 1339–1340.

796. Denham M., Schell L.M., Deane G. et al. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls // Pediatrics. 2005. Vol. 115. N. 2. P. e127–e134.

797. Wu T., Buck G.M., Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Environ Health Perspect. 2003. Vol. 111. N. 5. P. 737–741.

798. Hauser R., Sergeyev O., Korrick S. et al. Association of blood lead levels with onset of puberty in Russian boys // Environ Health Perspect. 2008. Vol. 116. N. 7. P. 976–980.

799. Hsu P.C., Lai T.J., Guo N.W. et al. Serum hormones in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans // J. Toxicol. Environ Health A. 2005. Vol. 68. N. 17–18. P. 1447–1456.

800. Buck Louis G.M., Gray L.E.Jr., Marcus M. et al. Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs // Pediatrics. 2008. Vol. 121 (Suppl. 3). P. S192–S207.

801. Maber M., Liversidge H.M., Hector M.P. Accuracy of age estimation of radiographic methods using developing teeth // Forensic. Sci. Int. 2006. Vol. 159 (Suppl. 1). P. S68–S73.

802. Badouraki M., Christoforidis A., Economou I. et al. Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years // J. Clin. Ultrasound. 2008. Vol. 36. N. 9. P. 539–544.

803. Bridges N.A., Cooke A., Healy M.J. et al. Ovaries in sexual precocity // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1995. Vol. 42. P. 135–140.

804. Badouraki M., Christoforidis A., Economou I. et al. Evaluation of pelvic ultrasonography in the diagnosis and differentiation of various forms of sexual precocity in girls // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 32. N. 6. P. 819–827.

805. Sathasivam A., Rosenberg H.K., Shapiro S. et al. Pelvic ultrasonography in the evaluation of central precocious puberty: comparison with leuprolide stimulation test // J. Pediatr. 2011. Vol. 159. N. 3. P. 490–495.

806. Calcaterra V., Sampaolo P., Klersy C. et al. Utility of breast ultrasonography in the diagnostic work-up of precocious puberty and proposal of a prognostic index for identifying girls with rapidly progressive central precocious puberty // Ultrasound Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 33. N. 1. P. 85–91.

807. Ng S.M., Kumar Y., Cody D. et al. Cranial MRI scans are indicated in all girls with central precocious puberty // Arch. Dis. Child. 2003. Vol. 88. N. 5. P. 414–418.

808. Wong A.P., Pipitone J., Park M.T. et al. Estimating volumes of the pituitary gland from T1-weighted magnetic-resonance images: effects of age, puberty, testosterone, and estradiol // Neuroimage. 2014. Vol. 94. P. 216–221.

809. Aquilina K., Boop F.A. Nonneoplastic enlargement of the pituitary gland in children // J. Neurosurg. Pediatr. 2011. Vol. 7. N. 5. P. 510–515.

810. Cacciari E., Zucchini S., Ambrosetto P. et al. Empty sella in children and adolescents with possible hypothalamic-pituitary disorders // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 78. P. 767–771.

811. Segal D.G., DiMeglio L.A., Ryder K.W. et al. Assay interference leading to misdiagnosis of central precocious puberty // Endocrine. 2003. Vol. 20. N. 3. P. 195–199.

812. Wasniewska M., Raiola G., Galati M.C. et al. Non-classical 21-hydroxylase deficiency in boys with prepubertal or pubertal gynecomastia // Eur. J. Pediatr. 2008. Vol. 167. N. 9. P. 1083–1084.

813. Shozu M., Sebastian S., Takayama K. et al. Estrogen excess associated with novel gain-of-function mutations affecting the aromatase gene // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348. N. 19. P. 1855–1865.

https://t.me/medicina_free

814. Binder G., Iliev D.I., Dufke A. et al. Dominant transmission of prepubertal gynecomastia due to serum estrone excess: hormonal, biochemical, and genetic analysis in a large kindred // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 1. P. 484–492.

815. Tiulpakov A., Kalintchenko N., Semitcheva T. et al. A potential rearrangement between CYP19 and TRPM7 genes on chromosome 15q21.2 as a cause of aromatase excess syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. N. 7. P. 4184–4190.

816. Fukami M., Tsuchiya T., Vollbach H. et al. Genomic basis of aromatase excess syndrome: recombination- and replication-mediated rearrangements leading to CYP19A1 overexpression // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 12. P. E2013–E2021.

817. Coen P., Kulin H., Ballantine T. et al. An aromatase-producing sex-cord tumor resulting in prepubertal gynecomastia // N. Engl. J. Med. 1991. Vol. 324. N. 5. P. 317–322.

818. Berensztein E., Belgorosky A., de Davila M.T., Rivarola M.A. Testicular steroid biosynthesis in a boy with a large cell calcifying Sertoli cell tumor producing prepubertal gynecomastia // Steroids. 1995. Vol. 60. P. 220–225.

819. Harigopal M., Murray M.P., Rosen P.P., Shin S.J. Prepubertal gynecomastia with lobular differentiation // Breast J. 2005. Vol. 11. N. 1. P. 48–51.

820. Charmandari E., Kino T., Chrousos G.P. Primary generalized familial and sporadic glucocorticoid resistance (Chrousos syndrome) and hypersensitivity // Endocr. Dev. 2013. Vol. 24. P. 67–85.

821. Heravi-Moussavi A., Anglesio M.S., Cheng S.W. et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. N. 3. P. 234–242.

822. Volta C., Bernasconi S., Cisternino M. et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls // J. Endocrinol. Invest. 1998. Vol. 21. N. 3. P. 180–183.

823. De Vries L., Guz-Mark A., Lazar L. et al. Premature thelarche: age at presentation affects clinical course but not clinical characteristics or risk to progress to precocious puberty // J. Pediatr. 2010. Vol. 156. N. 3. P. 466–471.

824. Klein K.O., Mericq V., Brown-Dawson J.M. et al. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay // J. Pediatr. 1999. Vol. 134. N. 2. P. 190–192.

825. Collett-Solberg P.R., Grumbach M.M. A simplified procedure for evaluating estrogenic effects and the sex chromatin pattern in exfoliated cells in urine: studies in premature thelarche and gynecomastia of adolescence // J. Pediatr. 1965. Vol. 66. P. 883–890.

826. Pescovitz O.H., Hench K.D., Barnes K.M. et al. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 67. P. 474–479.

827. Saggese G., Ghirri P., Del Vecchio A. et al. Gonadotropin pulsatile secretion in girls with premature menarche // Horm. Res. 1990. Vol. 33. P. 5–10.

828. Williams R.M., Ward C.E., Hughes I.A. Premature adrenarche // Arch. Dis. Child. 2012. Vol. 97. N. 3. P. 250–254.

829. Lee P.A., Migeon C.J., Bias W.B. et al. Familial hypersecretion of adrenal androgens transmitted as a dominant, non-HLA linked trait // Obstet. Gynecol. 1987. Vol. 69. N. 2. P. 259–264.

830. Ibanez L., DiMartino-Nardi J., Potau N., Saenger P. Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease? // Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. N. 6. P. 671–696.

831. Ibanez L., Ong K.K., Lopez-Bermejo A. et al. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls // Nat. Rev. Endocrinol. 2014. Vol. 10. N. 8. P. 499–508.

832. Utriainen P., Voutilainen R., Jaaskelainen J. Girls with premature adrenarche have accelerated early childhood growth // J. Pediatr. 2009. Vol. 154. N. 6. P. 882–887.

833. New M.I., Abraham M., Gonzalez B. et al. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2013. Vol. 110. N. 7. P. 2611–2616.

834. Carbunaru G., Prasad P., Scoccia B. et al. The hormonal phenotype of nonclassic 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B) deficiency in hyperandrogenic females is associated with insulin-resistant polycystic ovary syndrome and is not a variant of inherited HSD3B2 deficiency // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 2. P. 783–794.

835. Deplewski D., Rosenfield R.L. Role of hormones in pilosebaceous unit development. Endocr. Rev. 2000. Vol. 21. N. 4. P. 363–392.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

836. Ibanez L., Ong K., de Zegher F. et al. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinaemia and androgenaemia from prepuberty to postmenarche // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2003. Vol. 58. N. 3. P. 372–379.
837. Welt C.K., Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. N. 12. P. 4629–4638.
838. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1961. Vol. 21. P. 1440–1447.
839. Dewailly D. Ultrasound definition of polycystic ovarian morphology: good news and bad news // Fertil. Steril. 2014. Vol. 101. N. 1. P. 49–50.
840. Dewailly D., Andersen C.Y., Balen A. et al. The physiology and clinical utility of anti-mullerian hormone in women // Hum. Reprod. Update. 2014. Vol. 20. N. 3. P. 370–385.
841. Ibanez L., de Zegher F. Puberty and prenatal growth // Mol. Cell. Endocrinol. 2006. Vol. 254–255. P. 22–25.
842. Ong K.K., Potau N., Petry C.J. et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 6. P. 2647–2651.
843. Boonstra V.H., Mulder P.G., De Jong F.H., Hokken-Koelega A.C. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels and pubarche in short children born small for gestational age before and during growth hormone treatment // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. N. 2. P. 712–717.
844. Vuguin P., Grinstein G., Freeman K. et al. Prediction models for insulin resistance in girls with premature adrenarche. The premature adrenarche insulin resistance score: PAIR score // Horm. Res. 2006. Vol. 65. N. 4. P. 185–191.
845. Lass N., Kleber M., Winkel K. et al. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. N. 11. P. 3533–3540.
846. Gordon C.M., Pitts S.A. Approach to the adolescent requesting contraception // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. N. 1. P. 9–15.
847. De Zegher F., Ibanez L. Therapy: low-dose flutamide for hirsutism: into the limelight, at last // Nat. Rev. Endocrinol. 2010. Vol. 6. N. 8. P. 421–422.
848. Glintborg D., Altinok M.L., Mumm H. et al. Body composition is improved during 12 months' treatment with metformin alone or combined with oral contraceptives compared with treatment with oral contraceptives in polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99. N. 7. P. 2584–2591.
849. Biro F.M., Lucky A.W., Huster G.A., Morrison J.A. Hormonal studies and physical maturation in adolescent gynecomastia // J. Pediatr. 1990. Vol. 116. P. 450–455.
850. Moore D.C., Schlaepfer L.V., Punier L. et al. Hormonal changes during puberty: V. Transient pubertal gynecomastia: abnormal androgen-estrogen ratios // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 58. N. 3. P. 492–499.
851. Lawrence S.E., Faught K.A., Vethamuthu J., Lawson M.L. Beneficial effects of raloxifene and tamoxifen in the treatment of pubertal gynecomastia // J. Pediatr. 2004. Vol. 145. N. 1. P. 71–76.
852. Mauras N., Bishop K., Merinbaum D. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anastrozole in pubertal boys with recent-onset gynecomastia // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. N. 8. P. 2975–2978.
853. Nuzzi L.C., Cerrato F.E., Erickson C.R. et al. Psychosocial impact of adolescent gynecomastia: a prospective case-control study // Plast. Reconstr. Surg. 2013. Vol. 131. N. 4. P. 890–896.
854. Koshy J.C., Goldberg J.S., Wolfswinkel E.M. et al. Breast cancer incidence in adolescent males undergoing subcutaneous mastectomy for gynecomastia: is pathologic examination justified? A retrospective and literature review // Plast. Reconstr. Surg. 2011. Vol. 127. N. 1. P. 1–7.
855. Meschede D., Behre H.M., Nieschlag E. Endocrine and spermatologic characteristics of 135 patients with bilateral megalotestis // Andrologia. 1995. Vol. 27. N. 4. P. 207–212.
856. Lachiewicz A.M., Dawson D.V., Spiridigliozzi G.A. Physical characteristics of young boys with fragile X syndrome: reasons for difficulties in making a diagnosis in young males // Am. J. Med. Genet. 2000. Vol. 92. N. 4. P. 229–236.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

СПРАВОЧНИК ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, УПОМИНАЕМЫХ В КНИГЕ*

Анастрозол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые средства — ингибиторы протеинкиназ.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.02.B.G Ингибиторы ферментов.
- L.02.B.G.03 Анастрозол.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Селективный нестероидный ингибитор ароматазы — фермента, обеспечивающего превращение андростендиона в эстрон и далее — в эстрадиол. Терапевтический эффект у женщин с раком молочной железы в период постменопаузы достигается за счет снижения количества эстрадиола и, как следствие, уменьшения стимулирующего влияния на рост опухолевых клеток.

Препарат не оказывает прогестагенного, андрогенного и эстрогенного действия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция высокая. После приема внутрь всасывается до 85% дозы. Умеренная связь с белками крови — около 40%.

Полувыведение составляет 50 ч.

Метаболизм в печени с образованием неактивных метаболитов. Элиминация с калом (85%) и почками (11%) в течение 72 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для женщин в период постменопаузы в качестве адъювантного средства рака молочной железы на ранних стадиях заболевания.

При метастатическом раке молочной железы составляет первую линию терапии.

В качестве второй линии терапии используется при прогрессирующем распространенном раке молочной железы.

МКБ-10

- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная непереносимость, период пременопаузы, почечная недостаточность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применяется у женщин с остеопорозом, ишемической болезнью сердца, нарушениями функций печени, при нарушении функций почек (клиренс креатинина менее 20 мл/мин).

* Данное приложение не является частью оригинального издания. (*Примеч. изд.*)

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория D. Абсолютные противопоказания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимается внутрь по 1 мг 1 раз в сутки. Продолжительность лечения до 5 лет. При прогрессировании заболевания прием препарата прекращается.

Высшая суточная доза: 1 мг.

Высшая разовая доза: 1 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Система кроветворения: анемия, лейкопения.

Центральная нервная система: астения.

Дыхательная система: кашель, диспноэ.

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, тромбофлебит.

Система пищеварения: тошнота, диарея, анорексия.

Гепатит, повышение активности аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, общего билирубина.

Костно-мышечная система: явления остеопороза.

Репродуктивная система: сухость влагалища, маточные кровотечения.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При клинических испытаниях после приема 60 мг мужчинами и 10 мг женщинами в период постменопаузы не развивалось состояний, угрожающих жизни.

Лечение: промывание желудка, гемодиализ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Скорость всасывания препарата снижается после приема пищи.

Тамоксифен ослабляет действие анастрозола при одновременном приеме.

Снижается эффективность препарата при одновременном назначении препаратов, содержащих эстрогены.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед назначением препарата следует получить лабораторное подтверждение состояния постменопаузы — определить концентрацию половых гормонов в сыворотке крови.

При приеме анастрозола рекомендуется проводить профилактику остеопороза.

Учитывая побочные действия препарата на центральную нервную систему, пациенткам рекомендуется проявлять осторожность при управлении транспортными средствами и работе с движущимися механизмами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Аргинин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Белки и аминокислоты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- A.05.B.A Препараты для лечения заболеваний печени.
- A.05.B.A.01 Аргинин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Путем окисления аргинина появляется окись азота — эндотелиальный релаксирующий фактор. Блокатор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

Снимает спазм сосудов, в том числе коронарных. Улучшает микроциркуляцию во всех органах и тканях. Участвует в орнитиновом цикле синтеза мочевины, обезвреживая аммиак.

Активирует клеточный (Т-лимфоциты) и гуморальный (IgE) иммунитет.

Усиливает эрекцию и улучшает свойства спермы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Не изучена.

ПОКАЗАНИЯ

Используется для лечения первичной артериальной гипертензии в комплексе с другими гипотензивными препаратами. При недостатке аргинина в организме человека применяется в качестве биологически активной добавки. Является сырьем для производства биологически активных добавок.

МКБ-10

- V.F50–F59.F52.2 Недостаточность генитальной реакции.
- IX.I10–I15.I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия.
- IX.I10–I15.I15 Вторичная гипертензия.
- XI.K80–K87.K81 Холецистит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Эндогенные психические заболевания.

Активный процесс при герпетической инфекции — вирусы используют аргинин для репликации.

Индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Детский возраст до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — не определены. При беременности и лактации препарат не используется.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Принимается внутрь в капсулах по 500 мг.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Высшая суточная доза: 30 г.
Высшая разовая доза: 1 г.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Утолщение кожных покровов — аминокислота аргинин входит в состав фиброзных волокон соединительной ткани. После отмены препарата побочные явления исчезают.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Головная боль, сердцебиение, галлюцинации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное использование аргинина с иными донаторами окиси азота (нитраты, виагра) может вызвать явление передозировки.

При совместном приеме с антиоксидантами способствует понижению уровня холестерина крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В некоторых странах (Греция, Япония) препарат используется в виде инъекций для купирования острого приступа стенокардии.

Замедляет процессы диабетической ангиопатии.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Бикалутамид

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Андрогены, антиандрогены.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.02.B.B.03 Бикалутамид.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антиандрогенный нестероидный препарат. Представляет собой рацемическую смесь, причем антиандрогенной активностью обладает преимущественно (R)-энантиомер. Препарат не обладает другими видами эндокринной активности. Препарат связывается с андрогенными рецепторами и, не активируя при этом экспрессию генов, подавляет стимулирующее влияние андрогенов. В результате этого происходит регрессия новообразований предстательной железы.

У некоторых пациентов прекращение приема препарата может привести к развитию клинического синдрома отмены антиандрогенов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание

После приема внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию.

Распределение

При ежедневном приеме бикалутамида в дозе 50 мг C_{ss} (R)-энантиомера в плазме составляет около 9 мкг/мл. При равновесном состоянии около 99% всех циркулирующих в крови энантиомеров составляет активный (R)-энантиомер.

При ежедневном приеме препарата концентрация (R)-энантиомера в плазме увеличивается примерно в 10 раз вследствие длительного периода полувыведения, что позволяет принимать препарат 1 раз в сутки.

Связь с белками плазмы высокая [для рацемической смеси 96%, для (R)-энантиомера 99,6%].

Метаболизм

Интенсивно метаболизируется в печени путем окисления и образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой.

Выведение

Метаболиты выводятся с мочой и желчью примерно в равных соотношениях.

(S)-энантиомер выводится из организма гораздо быстрее (R)-энантиомера, период полувыведения последнего около 7 дней.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

На фармакокинетику (R)-энантиомера не влияют возраст, нарушение функции почек, легкое и умеренное нарушение функции печени.

Имеются данные о том, что у больных с тяжелым нарушением функции печени замедляется элиминация (R)-энантиомера из плазмы.

У пациентов со средними и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться кумуляция бикалутамида в организме.

https://t.me/medicina_free

ПОКАЗАНИЯ

Распространенный рак предстательной железы (в комбинации с аналогом ГнРГ или с хирургической кастрацией).

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Одновременный прием с терфенадином, астемизолом, цизапридом; повышенная чувствительность к бикалутамиду и другим компонентам препарата.

Препарат не предназначен к применению у женщин и детей.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Следует соблюдать осторожность при назначении препарата одновременно с циклоспорином или блокаторами медленных кальциевых каналов. Возможно, потребуется снижение дозы этих препаратов, особенно в случае потенцирования или развития нежелательных реакций. После начала использования или отмены препарата рекомендуют проводить тщательный мониторинг концентрации циклоспорина в плазме крови и клинического состояния пациента.

С осторожностью следует применять одновременно бикалутамид и препараты, ингибирующие микросомальные ферменты печени (например, циметидин, кетоконазол). Применение данных комбинаций может привести к увеличению концентрации бикалутамида в плазме и, возможно, к увеличению частоты возникновения нежелательных реакций.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан женщинам и не должен назначаться беременным или в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат назначают взрослым мужчинам (в том числе пожилого возраста) при распространенном раке предстательной железы в комбинации с аналогом ГнРГ или с хирургической кастрацией в дозе 50 мг 1 раз в сутки. Лечение необходимо начинать одновременно с началом приема аналога ГнРГ или хирургической кастрацией.

Пациентам с нарушениями функции почек и с легкими нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется.

У пациентов с умеренными и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться повышенная кумуляция препарата.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Препарат хорошо переносится большинством больных, и лишь в редких случаях его приходится отменять из-за вызванных им побочных эффектов.

Приливы жара, анемия, головокружение, боль в животе, запор, тошнота, периферические отеки, гематурия, гепатотоксичность, транзиторное повышение активности печеночных трансаминаз, холестаз, снижение аппетита, снижение либидо, депрессия, сонливость, диспепсия, метеоризм, алопеция, гирсутизм или восстановление роста волос, сухость кожи, кожный зуд, эректильная дисфункция, боль в груди, увеличение массы тела.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки у человека не описаны. Специфического антидота не существует, поэтому при необходимости проводят симптоматическую терапию. Диализ

https://t.me/medicina_free

неэффективен, поскольку бикалутамид прочно связывается с белками и не выводится с мочой в неизмененном виде. Показаны общая поддерживающая терапия и мониторинг жизненно важных функций организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нет данных о фармакодинамическом или фармакокинетическом взаимодействии между препаратом и аналогами ГнРГ.

Противопоказано одновременное применение с такими препаратами, как терфенадин, астемизол и цизаприд.

Препарат усиливает действие непрямых антикоагулянтов кумаринового ряда (в том числе варфарина), так как может вытеснять эти препараты из участков их связывания с белками. Рекомендуется регулярно контролировать протромбиновое время при назначении пациентам, получающим непрямые антикоагулянты кумаринового ряда.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат метаболизируется в печени. Учитывая возможность замедления выведения бикалутамида и кумуляции бикалутамида у больных с выраженными нарушениями функции печени, целесообразно периодически оценивать функцию печени. Большинство изменений функции печени встречаются в течение первых 6 мес лечения.

В случае развития выраженных изменений функции печени прием препарата необходимо прекратить.

У пациентов, принимающих агонисты ГнРГ, наблюдалось снижение переносимости глюкозы. Этот эффект может приводить к развитию сахарного диабета или снижению толерантности к глюкозе у пациентов с сахарным диабетом. Поэтому у пациентов, принимающих агонисты ГнРГ, необходимо контролировать концентрации глюкозы в крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

При применении препарата могут наблюдаться сонливость и головокружение, в связи с чем следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или иными движущимися механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Блеомицин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые антибиотики.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.01.D.C.01 Блеомицин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противоопухолевое средство. Представляет собой A_2-фракцию, изолированную из культуры *Streptomyces verticillus*, содержащую собственно противоопухолевый антибиотик. Механизм действия связан со способностью вызывать фрагментацию молекул ДНК. Обладает слабо выраженной миелодепрессивной и иммунодепрессивной активностью.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками 1%. Подвергается метаболизму, пути которого точно не установлены.

Период полувыведения при клиренсе креатинина более 35 мл/мин составляет 115 минут. Выводится почками, 60–70% преимущественно в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Рак кожи, пищевода, легкого, шейки матки, щитовидной железы, почки; злокачественные опухоли головы и шеи; саркомы мягких тканей, остеогенная саркома; лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, герминогенные опухоли яичка и яичников.

Лечение и профилактика экссудативного плеврита и лечение экссудативного перитонита при злокачественных опухолях (внутриполостное введение).

МКБ-10

- II.C15–C26.C15 Злокачественное новообразование пищевода.
- II.C30–C39.C34 Злокачественное новообразование бронхов и легких.
- II.C45–C49.C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей.
- II.C40–C41.C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей.
- II.C73–C75.C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- II.C60–C63.C62 Злокачественное новообразование яичка.
- II.C51–C58.C53 Злокачественное новообразование шейки матки.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- II.C81–C96.C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжскинская лимфома.
- II.C81–C96.C83 Диффузная неходжкинская лимфома.
- X.J90–J94.J90 Плевральный выпот, не классифицированный в других рубриках.
- XI.K65–K67.K65.0 Острый перитонит.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции дыхания, фиброз легочной ткани, выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 35 мл/мин) и/или печени, заболевания сердечно-сосудистой системы тяжелого течения, беременность, повышенная чувствительность к блеомицину.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями легких (в том числе в анамнезе), с нарушениями функции почек, с ишемической болезнью сердца, пороками сердца, у лиц пожилого возраста, а также у пациентов, получавших или получающих лучевую терапию.

С осторожностью применяют у больных с ветряной оспой (в том числе недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом и острыми инфекционными заболеваниями.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Блеомицин противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Женщины детородного возраста, получающие терапию блеомицином, должны применять надежные методы контрацепции.

В экспериментальных исследованиях установлено тератогенное и эмбриотоксическое действие блеомицина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно, внутримышечно, внутриартериально, подкожно, в полости. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, состояния системы кроветворения, схемы противоопухолевой терапии.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны дыхательной системы: интерстициальная пневмония, фиброз легочной ткани.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, анорексия, стоматит, нарушения функции печени.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушения функции почек, частое и болезненное мочеиспускание.

Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: эритема, крапивница, анафилактоидные реакции.

Дерматологические реакции: очаговые гиперкератозы, гиперпигментация, дерматиты, деформация ногтей, алопеция.

Прочие: повышение температуры, лейкопения; редко — токсическое действие на сосуды (в том числе церебральный артериит, инсульт, инфаркт миокарда).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Блеомицин повышает риск пневмотоксического действия у пациентов, получающих кислород (например, как часть общей анестезии).

При одновременном применении с препаратами, оказывающими миелотоксическое и пневмотоксическое действие возможно повышение риска развития побочных эффектов.

https://t.me/medicina_free

Возможно замедление клиренса блеомицина и усиление его токсического действия даже при применении в низких дозах вследствие нефротоксического действия цисплатина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В процессе лечения необходимы систематический контроль функции органов дыхания, рентгенологическое исследование грудной клетки, контроль функции почек, печени. При появлении кашля или диспноэ лечение следует прекратить и назначить глюкокортикостероиды и антибиотики.

Безопасность применения в педиатрической практике не установлена.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие блеомицина. В связи с этим при применении блеомицина для лечения других заболеваний (грибовидный микоз, простые бородавки) необходима чрезвычайная осторожность.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Бромокриптин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Дофаминомиметики.
- Противопаркинсонические средства.

АТХ

- N.04.B.C Стимуляторы допаминовых рецепторов.
- N.04.B.C.01 Бромокриптин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Стимулирует дофаминовые D_2-рецепторы в головном мозге, подавляет физиологическую лактацию и нормализует менструальную функцию за счет ингибирования высвобождения пролактина из передней доли гипофиза и уменьшения его концентрации в крови. Снижает выраженность симптомов паркинсонизма. Способствует снижению концентрации соматотропина в крови у больных акромегалией, уменьшает выраженность симптоматики депрессии.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Всасывание — 28% (при приеме внутрь). Связь с белками плазмы — 90–96% (альбумины). Биотрансформация происходит в печени (CYP3A3/4), эффект первого прохождения в печени. Период полувыведения двухфазный: 4–4,5 ч (альфа-фаза) и 15 ч (окончательная). Метаболиты препарата выводятся с желчью (95%) и мочой (2,5–5,5%).

ПОКАЗАНИЯ

Бесплодие и дисменорея, спровоцированные повышенным синтезом гормона пролактина; недостаточность лютеиновой фазы; гиперпролактинемия; пролактиномы у женщин и мужчин; подавление послеродовой лактации; выраженный предменструальный синдром; акромегалия; доброкачественные заболевания молочных желез и доброкачественные узловые и/или кистозные изменения молочных желез; болезнь Паркинсона и паркинсонизм.

МКБ-10

- II.D10–D36.D24 Доброкачественное новообразование молочной железы.
- II.D10–D36.D35 Доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез.
- II.D37–D48.D44 Новообразование неопределенного или неизвестного характера эндокринных желез.
- IV.E20–E35.E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм.
- IV.E20–E35.E22.1 Гиперпролактинемия.
- VI.G20–G26.G20 Болезнь Паркинсона.
- VI.G20–G26.G21.3 Постэнцефалитический паркинсонизм.
- XIV.N60–N64.N60.1 Диффузная кистозная мастопатия.
- XIV.N80–N98.N94.3 Синдром предменструального напряжения.
- XIV.N80–N98.N94.6 Дисменорея неуточненная.
- XIV.N80–N98.N97 Женское бесплодие.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Индивидуальная непереносимость, гестоз, нарушения артериального давления (гипертензия, гипотензия), заболевания сердечно-сосудистой системы (перенесенный в недавнем времени инфаркт миокарда, нарушения сердечного ритма, заболева-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ния клапанного аппарата сердца в анамнезе), эндогенный психоз, печеночная недостаточность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При паркинсонизме с признаками деменции, беременности, кормлении грудью (препарат проникает в молоко), одновременном назначении гипотензивных средств.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Не рекомендуется использовать во время беременности и в период грудного вскармливания. Категория действия на плод по FDA — B.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза препарата подбирается индивидуально в каждом конкретном случае. Начальная доза 1,25–2,5 мг 1–3 раза в сутки, средние терапевтические дозы — 10–30 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Пищеварительная система: тошнота, рвота, сухость во рту, запор.

Сердечно-сосудистая система: снижение артериального давления, побеление пальцев рук и ног при охлаждении, редко — ортостатическая гипотензия, коллапс.

Нервная система и органы чувств: головная боль, головокружение, сонливость, возбуждение, снижение остроты зрения.

Другие: судороги в икроножных мышцах, набухание слизистых оболочек, заложенность носа.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке возникают головная боль, галлюцинации, снижение артериального давления. Необходимо парентеральное введение метоклопрамида.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Несовместим с ингибиторами моноаминоксидазы (усиление побочных эффектов) и алкоголем (дисульфирамподобные реакции). Бутерофеноны, галоперидол, рисперидон и другие антипсихотики снижают эффект бромокриптина. При приеме с антигипертензивными препаратами происходит усиление гипотензии, фенилпропаноламином и другими симпатомиметиками — возникает риск гипертензии и инсульта.

Кларитромицин, эритромицин, олеандомицин — увеличение концентрации бромокриптина.

Леводопа — усиление эффекта (следует уменьшить дозу леводопы).

Оральные контрацептивы — ослабление их эффекта.

Ритонавир — увеличение концентрации бромокриптина в 3 раза (следует уменьшить дозу бромокриптина на 50%).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время терапии рекомендован контроль за функцией печени, почек и уровнем артериального давления.

При терапии доброкачественных образований необходимо исключить злокачественные процессы.

С осторожностью рекомендуется использовать препарат водителям и людям, чья трудовая деятельность требует повышенного внимания и быстроты принятия решений.

https://t.me/medicina_free

Винбластин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.01.C.A.01 Винбластин.
- L.01.C.A Алкалоиды барвинка и его аналоги.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противоопухолевое средство. Механизм действия связан с блокадой тубулина и остановкой клеточного деления в метафазе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В незначительной степени проникает через гематоэнцефалический барьер. Связывание с белками плазмы составляет 75%. Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов. Преимущественно выводится с желчью, частично — почками. После внутривенного введения быстро распределяется в ткани. Связывание с белками высокое (75%). Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выводится из организма в три фазы с периодами полувыведения (средние значения) — соответственно 5 мин, 2 ч и 30 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Лимфогранулематоз, лимфоцитарная лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома, неходжкинская лимфома, гистиоцитарная лимфома, хронический лейкоз, грибовидный микоз, герминогенная опухоль тестикул, герминогенная опухоль яичника, опухоль яичка, миеломная болезнь, хорионэпителиома, саркома Капоши, болезнь Леттерера–Сиве, нейробластома, рак почки, рак мочевого пузыря, рак легкого.

МКБ-10

- II.C64–C68.C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря.
- II.C60–C63.C62 Злокачественное новообразование яичка.
- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C30–C39.C34 Злокачественное новообразование бронхов и легких.
- II.C51–C58.C58 Злокачественное новообразование плаценты.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- II.C45–C49.C46 Саркома Капоши.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- II.C81–C96.C82.9 Фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная.
- II.C81–C96.C83 Диффузная неходжкинская лимфома.
- II.C81–C96.C84.0 Грибовидный микоз.
- II.C81–C96.C96.0 Болезнь Леттерера–Сиве (Нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженная лейкопения, беременность, повышенная чувствительность к винбластину.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применяют винбластин у пациентов с ветряной оспой (в том числе недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями, подагрой, нефролитиазом (в том числе в анамнезе). У пациентов с нарушением функции печени повышен риск возникновения токсических эффектов винбластина.

С осторожностью применять на фоне лечения препаратами, угнетающими активность изофермента CYP3A.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория действия на плод по FDA — D.

Винбластин противопоказан к применению при беременности. В случае необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

При применении у женщин детородного возраста рекомендуется использовать надежные методы контрацепции.

В экспериментальных исследованиях установлен тератогенный эффект винбластина.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно, струйно или капельно, 1 раз в неделю. Применяют свежеприготовленный раствор. Доза определяется индивидуально, с учетом клинической картины, состояния пациента и числа лейкоцитов в периферической крови. Начальная доза для взрослых — 0,025–0,1 мг/кг (3,7 мг/м^2), ежедневно контролируют число лейкоцитов в периферической крови: если их количество в течение недели не падает ниже 2000–3000 клеток/мкл — повторно вводят 0,15 мг/кг. В дальнейшем (при недостаточном терапевтическом эффекте и отсутствии лейкопении) дозу можно увеличить до 0,2 мг/кг. После достижения видимого регресса опухолевого роста переходят к поддерживающей дозе — 0,15 мг/кг каждые 7–14 дней.

Возможна другая схема лечения: начальная доза — 0,025–0,1 мг/кг, далее (при ежедневном контроле числа лейкоцитов в периферической крови) вводят каждый день в дозе 2,5 мг и постепенно увеличивают дозу до 5 мг (не более). Терапевтический эффект при такой схеме введения достигается в течение 2–3 дней. После нормализации числа лейкоцитов лечение можно продолжить, используя меньшую дозу.

Детям назначают в начальной дозе 0,075 мг/кг (2,5 мг/м^2) 1 раз в неделю, повторно вводят после нормализации числа лейкоцитов в периферической крови (обычно на 3–7-й день); если после первой инъекции число лейкоцитов не уменьшилось, дозу увеличивают.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: невропатия, невриты периферических нервов, головная боль, депрессия, судороги.

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, анемия.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, боли в животе, паралитическая непроходимость кишечника, запор, диарея, язвенный стоматит, геморрагический энтероколит.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение артериального давления, развитие инфаркта миокарда, нарушения мозгового кровообращения, усиление симптоматики болезни Рейно.

Со стороны дыхательной системы: острая дыхательная недостаточность, бронхоспазм.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.
Прочие: алопеция, боли в костях.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: лейкопения, поражение периферических нервов, судороги, кома.

Лечение: симптоматическая терапия, мониторинг жизненно важных функций, тщательный контроль за картиной периферической крови, при необходимости — переливание крови. Специфического антидота нет. Гемодиализ неэффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении с ингибиторами активности изофермента CYP3A возможно более раннее появление и/или усугубление тяжести побочных эффектов винбластина.

При одновременном применении с винбластином возможно снижение концентрации фенитоина в плазме крови и уменьшение его противосудорожной активности, по-видимому, за счет уменьшения абсорбции, повышения скорости метаболизма и элиминации фенитоина.

При одновременном применении винбластина в высоких дозах с интерфероном альфа-n1 возможна тяжелая миелодепрессия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Максимальная депрессия кроветворения (в первую очередь снижение количества лейкоцитов в периферической крови) достигается через 5–10 дней после прекращения применения винбластина. Нормализация количества лейкоцитов в периферической крови отмечается через 7–14 дней. Развитие тромбоцитопении (менее 200 000 на мкл) наиболее вероятно у пациентов, получавших предшествующую противоопухолевую или лучевую терапию. Нормализация числа тромбоцитов отмечается, как правило, через несколько дней после отмены винбластина.

Риск развития лейкопении при применении винбластина повышен у больных кахексией и язвенными поражениями кожных покровов, поэтому пациентам с вышеуказанными состояниями его назначать не рекомендуют. У пациентов с метастазами в костный мозг выраженное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов было отмечено после применения винбластина в средних дозах. В этих случаях дальнейшее применение винбластина не показано.

В процессе терапии следует контролировать активность трансаминаз печени и лактатдегидрогеназы, уровень билирубина и концентрацию мочевой кислоты в плазме крови.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации пациентов и членов их семей.

Внутриоболочечное введение винбластина может привести к летальному исходу. При случайном попадании в глаза может возникнуть сильное воспаление.

https://t.me/medicina_free

Винкристин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые средства растительного происхождения.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.01.C.A.02 Винкристин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакологическое действие — противоопухолевое, цитостатическое.

Связывается с тубулином, тормозит образование митозного веретена и останавливает митотическое деление клеток на стадии метафазы. В высоких дозах ингибирует также синтез нуклеиновых кислот и белка.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После внутривенного введения быстро распределяется в ткани (90% вещества в течение 15–30 мин после введения). Не проходит через гематоэнцефалический барьер. Связывание с белками плазмы — 75–90%. Метаболизируется в печени. Кинетика выведения — трехфазная. Период полувыведения альфа составляет 5 мин, период полувыведения бета — 2,3 ч, период полувыведения гамма — в среднем 85 ч (в диапазоне 19–155 ч). Выводится с желчью (80%) и мочой (10–20%).

ПОКАЗАНИЯ

Острый лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, рабдомиосаркома, саркома Юинга, саркома костей и мягких тканей, остеогенная саркома, нейробластома, саркома Капоши, саркома матки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легких, меланома, эпителиома, рак почечной лоханки и мочеточников, рак мочевого пузыря, опухоль Вильмса, рак шейки матки, герминогенная опухоль яичка и яичников, хориокарцинома матки, эпендимома, менингиома, плеврит опухолевой этиологии, злокачественные опухоли половых органов у девочек. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (при устойчивости к глюкокортикостероидам и неэффективности спленэктомии).

МКБ-10

- II.C73–C75.C74 Злокачественное новообразование надпочечника.
- II.C69–C72.C71 Злокачественное новообразование головного мозга.
- II.C64–C68.C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- II.C60–C63.C62 Злокачественное новообразование яичка.
- II.C51–C58.C54 Злокачественное новообразование тела матки.
- II.C51–C58.C53 Злокачественное новообразование шейки матки.
- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C40–C41.C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей.
- II.C30–C39.C34 Злокачественное новообразование бронхов и легких.
- II.C81–C96.C92.0 Острый миелоидный лейкоз.
- II.C81–C96.C91.0 Острый лимфобластный лейкоз.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

- III.D65–D69.D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Заболевания центральной и периферической нервной системы, выраженная лейкопения, беременность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью назначают препарат при одновременном применении лекарственных средств, ингибирующих изофермент CYP3A.

Следует соблюдать осторожность при применении винкристина при подагре (в том числе в анамнезе) и нефролитиазе, а также у пациентов, ранее получавших цитотоксическую или лучевую терапию.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория действия на плод по FDA — D.

Винкристин противопоказан к применению при беременности. При необходимости применения в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно, струйно или капельно, 1 раз в неделю. Режим дозирования устанавливают индивидуально. Разовая доза для взрослых составляет 1–1,4 мг/м^2 (максимум — 2 мг/м^2), курсовая — 10–12 мг/м^2. При нарушениях функции печени используют меньшие дозы.

Детям назначают в зависимости от массы тела, 1 раз в неделю в течение 4–6 нед.

Внутриплеврально — 1 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны центральной нервной системы и периферической нервной системы: невропатия, невриты периферических нервов, головная боль, судороги, атаксия, депрессия, диплопия, птоз, галлюцинации, нарушения сна.

Со стороны мочевыделительной системы: полиурия, дизурия, атония мочевого пузыря, отеки, острая мочекислая нефропатия.

Со стороны пищеварительной системы: рвота, диарея, стоматит, запор, анорексия, паралитический илеус (особенно часто у детей).

Прочие: алопеция (проходящая после отмены лечения), артериальная гипотензия, отеки.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов.

Лечение: предупреждение синдрома нарушения секреции антидиуретического гормона (ограничение потребления жидкости, назначение диуретика), введение фенобарбитала (для предупреждения судорог) и других средств симптоматической терапии, промывание кишечника (профилактика непроходимости), при необходимости — назначение кальция фолината (внутривенно в дозе 100 мг каждые 3 ч в течение 24 ч, затем — каждые 6 ч в течение по крайней мере 2 сут), мониторинг функции сердечно-сосудистой системы, гематологический контроль. Специфический антидот неизвестен. Гемодиализ неэффективен.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении винкристин усиливает нейротоксические эффекты других препаратов.

https://t.me/medicina_free

При одновременном применении винкристин ослабляет действие противоподагрических препаратов. При одновременном применении с урикозурическими средствами повышается риск развития нефропатии.

Введение винкристина до применения блеомицина повышает противоопухолевый эффект терапии.

Одновременное применение с митомицином С может вызывать угнетение дыхания, бронхоспазм, особенно у предрасположенных пациентов.

При одновременном применении винкристина и итраконазола возможно более раннее и более тяжелое развитие нейротоксического эффекта.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуют применять винкристин у пациентов с ветряной оспой (в том числе недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), с опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями.

Частота побочных эффектов винкристина связана с суммарной дозой и длительностью терапии.

При одновременном проведении лучевой терапии на область спинного мозга возможно усиление нейротоксического действия винкристина.

Риск возникновения нейротоксических эффектов выше у пациентов пожилого возраста и у лиц с неврологическими заболеваниями в анамнезе. При развитии периферических невритов следует прекратить введение винкристина.

В процессе лечения необходимо контролировать картину периферической крови, активность печеночных трансаминаз и лактатдегидрогеназы, концентрации мочевой кислоты и билирубина в плазме крови.

В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации пациентов и членов их семей.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие винкристина.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Гидрокортизон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Глюкокортикостероиды.
- Офтальмологические средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Минимальный аптечный ассортимент.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- S.01.B.A.02 Гидрокортизон.
- H.02.A.B.09 Гидрокортизон.
- D.07.A.A.02 Гидрокортизон.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Путем торможения активности фосфолипазы A_2 и снижения высвобождения арахидоновой кислоты из фосфолипидов клеточных мембран уменьшает продукцию лейкотриенов и простагландинов. За счет этого подавляет развитие воспалительных проявлений: боли, отека, повышения температуры тела и покраснения в области воспаления. Тормозит экспрессию гена циклооксигеназы-2, что также приводит к угнетению синтеза простагландинов.

Редуцирует основное вещество соединительной ткани, ослабляя экссудативные и пролиферативные процессы в коже. Ингибирует клеточные кинины, обладающие протеолитической активностью. Препятствует доступу макрофагов и Т-сенсибилизированных лимфоцитов к очагам воспаления.

Оказывает противовоспалительное, противоотечное и противоаллергическое действие.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После внутривенного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч. При внутримышечном введении абсорбция происходит в течение 24–48 ч. При внутрисуставном введении абсорбируется медленно, в течение 6–24 ч. Связь с белками плазмы составляет 90%.

Терапевтическое действие развивается через 6–24 ч. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. Метаболизм в печени.

Период полувыведения составляет 6–7 дней. Элиминация почками.

При использовании глазной мази системного действия на организм не оказывает.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для купирования острых аллергических реакций, лечения шока и комы различного генеза, острой лейкемии у детей, нефротического синдрома, туберкулезного менингита, острых проявлений рассеянного склероза.

Применяется для лечения остеоартрита, моноартрозов, ревматического артрита, бронхиальной астмы, бурситов, эпикондилита, тендовагинита. Используется при контрактурах, перед оперативным лечением анкилозированных суставов, а также в составе туберкулостатической терапии.

В офтальмологии используется для лечения блефарита, кератита, ирита, иридоциклита, при состояниях после операции.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

МКБ-10

- II.C73–C75.C74 Злокачественное новообразование надпочечника.
- II.C69–C72.C71 Злокачественное новообразование головного мозга.
- II.C64–C68.C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- II.C60–C63.C62 Злокачественное новообразование яичка.
- II.C51–C58.C54 Злокачественное новообразование тела матки.
- II.C51–C58.C53 Злокачественное новообразование шейки матки.
- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C40–C41.C40 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечностей.
- II.C30–C39.C34 Злокачественное новообразование бронхов и легких.
- II.C81–C96.C92.0 Острый миелоидный лейкоз.
- II.C81–C96.C91.0 Острый лимфобластный лейкоз.
- III.D65–D69.D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При оказании помощи по жизненным показаниям — гиперчувствительность.

Синдром Иценко–Кушинга, тромбофилия, поражения ахиллова сухожилия, системная инфекция, индивидуальная непереносимость.

При внутрисуставном введении: внутрисуставной перелом костей, инфекционный артрит, инфекционный остеопороз, выраженная деформация и деструкция сустава, асептический некроз эпифизов костей.

Детский возраст до 12 мес.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Хроническая сердечная недостаточность, остеопороз, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет, артериальная гипертензия, герпетическая инфекция, глаукома, корь, эпилепсия, стероидная миелопатия, гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применение у детей

При острых, с угрозой для жизни, состояниях: внутривенно или внутримышечно по 1–2 мг/кг каждые 4 ч. Суточная доза составляет 6–9 мг/кг.

Периартикулярно, разовая доза:

- 2–6 лет: 25–50 мг;
- 7–14 лет: 50–75 мг.

Взрослые

Внутримышечно глубоко от 50–300 мг до 1–1,5 г/сут. При болезнях органов дыхания не более 3 дней. В ревматологии — не более 6 дней.

По жизненным показаниям: внутривенно или глубоко внутримышечно, по 100–15 мг каждые 4 часа в течение 48 ч, затем — каждые 8–12 ч.

Периартикулярно, разовая доза составляет от 5 до 25 мг.

Высшая суточная доза: 1–1,5 г.

Высшая разовая доза: 300 мг.

https://t.me/medicina_free

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: возбуждение, головная боль, головокружение, беспокойство, бессонница, раздражительность, депрессия, паранойя, галлюцинации, псевдоопухоль мозжечка, отек соска зрительного нерва вследствие повышения внутричерепного давления.

Система кроветворения: лейкоцитоз, лейкоцитурия.

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, аритмия, периферическая вазодилатация, сердечная недостаточность, тромбоэмболия.

Пищеварительная система: тошнота, рвота, пептическая язва, панкреатит, эзофагит, повышение аппетита, икота, метеоризм.

Костно-мышечная система: остеопороз, редко — патологические переломы костей, асептический некроз головки бедренной и плечевой кости, стероидная миопатия, артралгия, снижение мышечной массы, разрыв сухожилий мышц.

Дерматологические реакции: гипергидроз, фолликулит, телеангиэктазия, стрии, стероидные угри, петехии, экхимозы, гипопигментация.

Органы чувств: глаукома, экзофтальм, повреждение зрительного нерва, задняя капсулярная катаракта, вторичные инфекции глаз, трофические изменения роговицы.

Эндокринная система: снижение толерантности к глюкозе, сахарный диабет, синдром Иценко–Кушинга, угнетение функции коры надпочечников, задержка роста у детей и подростков.

Иммунная система: обострение хронических инфекций, туберкулеза, пиодермия и кандидоз.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Артериальная гипертензия, артралгия, гипокалиемия.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффект антикоагулянтов.

Повышает токсичность сердечных гликозидов, барбитуратов.

Усиливает гепатотоксический эффект парацетамола.

Снижает эффект соматотропина, оральных гипогликемических препаратов, празиквантела.

Мифепристон, гормоны щитовидной железы, эстрогены, ингибиторы коры надпочечников снижают эффект гидрокортизона.

При одновременном применении с петлевыми диуретиками, ингибиторами карбоангидразы, амфотерицином В, теофиллином усиливается риск развития гипокалиемии.

При одновременном применении с салицилатами возрастает риск развития язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, а также геморрагии.

При одновременном применении с ингибиторами карбоангидразы увеличивается риск развития остеопороза.

Применение трициклических антидепрессантов для лечения депрессии, вызванной гидрокортизоном, усугубляет психическое расстройство.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Контроль артериального давления, свертываемости и состава периферической крови, концентрации глюкозы в плазме крови.

На время лечения рекомендуется отложить вакцинацию.

При лечении сустава не рекомендуются введение препарата более 3 раз в год.

При лечении не рекомендуется вождение транспортных средств и работа с движущимися механизмами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Глюкагон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Глюкагон и его аналоги.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- H.04.A.A.01 Глюкагон.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Стимулирует процессы расщепления гликогена в печени, повышая концентрацию глюкозы в плазме крови. Не оказывает эффекта при недостаточном количестве гликогена в печени.

Стимулирует освобождение катехоламинов, снижает тонус и перистальтику желудочно-кишечного тракта. Не влияет на высвобождение гликогена мышечной ткани, увеличивает секрецию инсулина β-клеток поджелудочной железы. Усиливает образование цАМФ, за счет чего оказывает ино- и хронотропное действие на миокард.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При внутримышечном введении максимальная концентрация в плазме крови достигается через 13 мин, через 20 мин — при подкожном введении.

Терапевтический эффект развивается через 5–20 мин после применения. Метаболизм в печени и почках путем ферментного протеолиза.

Период полувыведения составляет 3–6 мин. Элиминация почками.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для купирования состояния гипогликемии. Используется в диагностических целях для рентгенологического исследования желудочно-кишечного тракта.

МКБ-10

- IV.E15–E16.E16.0 Медикаментозная гипогликемия без комы.
- IV.E15–E16.E16.1 Другие формы гипогликемии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Феохромоцитома, глюкагонома, инсулома, индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Подозрение на феохромоцитому, гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория B. С осторожностью применяется во время беременности и лактации в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает риск для плода и новорожденного.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применение у детей

Внутримышечно или подкожно:
- до 6 лет в количестве 0,5 мг;
- старше 6 лет с массой тела более 25 кг — по 1,0 мг.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Взрослые

Внутримышечно или подкожно в количестве 1,0 мг.

Высшая суточная доза: 1,0 мг.

Высшая разовая доза: 1,0 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Сердечно-сосудистая система: тахикардия, артериальная гипертензия.

Пищеварительная система: тошнота, рвота.

Дерматологические реакции: зуд, сыпь.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Неукротимая рвота, анорексия, судороги, миалгия, аритмия, дегидратация.

Лечение симптоматическое, восполнение потерь калия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает действие непрямых антикоагулянтов.

Индометацин понижает эффект глюкагона.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение препарата неоправданно у голодающих или соблюдающих диету, у пациентов с хронической гипогликемией, надпочечниковой недостаточностью, алкоголизмом.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Гонадотропин хорионический

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- G.03.G.A.01 Гонадотропин хорионический.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Оказывает действие, подобное лютеинизирующему гормону гипофиза. Селективно взаимодействует с рецепторами гонад, стимулирует овуляцию и сперматогенез, увеличивает количество прогестерона и андрогенов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После внутримышечного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1 ч.

Метаболизм в печени.

Период полувыведения составляет 8 ч. Элиминация почками.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется у женщин для лечения бесплодия, индукции овуляции, улучшения функции желтого тела. У мужчин — при крипторхизме, задержке полового созревания, гипогонадотропном гипогонадизме.

МКБ-10

- IV.E20–E35.E23.0 Гипопитуитаризм.
- IV.E20–E35.E28 Дисфункция яичников.
- IV.E20–E35.E30.0 Задержка полового созревания.
- XIV.N80–N98.N97 Женское бесплодие.
- XVII.Q50–Q56.Q53.9 Неопущение яичка неуточненное.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Возраст до 4 лет, гипертрофия гипофиза, бронхиальная астма, мигрень, эпилепсия, почечная и печеночная недостаточность, рак предстательной железы, беременность и лактация, индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Поликистоз яичников.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутримышечно. Дозировка подбирается индивидуально, в зависимости от пола пациента и диагноза.

https://t.me/medicina_free

Для индукции овуляции — по 5–10 тыс. МЕ через день после окончания введения менотропина или урофоллитропина либо на 5–9-й день после приема кломифена.

При недостаточности желтого тела — по 1,5 тыс. МЕ через день, начиная со дня овуляции до даты предполагаемых месячных.

При гипогонадизме — по 1–4 тыс. МЕ 2–3 раза в неделю.

При крипторхизме — по 1–5 тыс. МЕ 2–3 раза в неделю в препубертатном возрасте; по 2 тыс. МЕ 1 раз в сутки в течение 3 дней — в юношеском возрасте.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: головная боль, беспокойство, депрессия, слабость, раздражительность.

Дыхательная система: диспноэ.

Дерматологические реакции: угревая сыпь.

Сердечно-сосудистая система: периферические отеки.

Репродуктивная система: синдром гиперстимуляции яичников, многоплодная беременность; у мужчин — преждевременное половое созревание и закрытие эпифизов, атрофия семенных канатиков, увеличение яичек в паховом канале.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Синдром гиперстимуляции яичников: боль в паховой области и внизу живота, рвота, диарея, снижение диуреза, отеки нижних конечностей, сгущение крови, приводящее к асциту, гидротораксу, острой легочной недостаточности, тромбоэмболии.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимых взаимодействий не описано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Недопустимо увеличение дозы и продолжительности лечения, так как на хорионический гонадотропин вырабатываются антитела, что снижает эффективность препарата.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Дакарбазин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Алкилирующие средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.
- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.01.A.X Прочие алкилирующие препараты.
- L.01.A.X.04 Дакарбазин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия заключается в образовании активного метаболита — диазометана, ковалентно связывающегося с SH-группами биомолекул и блокирующего синтез РНК и ДНК посредством образования карбониевых ионов, что ведет к остановке митоза и ингибирует рост опухолевых клеток. Будучи аналогом пуринового основания обладает свойствами антиметаболита.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связь с белками плазмы незначительна (5%), проникновение через гематоэнцефалический барьер также незначительно. Метаболизируется печенью до 5-аминоимидазол-4-карбоксамида. Период полувыведения состоит из двух фаз, альфа-фаза составляет 19 мин, бета-фаза — 5 ч, если у пациента наблюдается нарушение функции почек, то альфа- и бета-фазы составляют 55 мин и 7,2 ч соответственно. Экскретируется почками (40%), причем половина выводится в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Саркома мягких тканей (кроме саркомы Капоши), лимфогранулематоз, злокачественная меланома, нейробластома, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта, тестикулярные опухоли, в составе многокомпонентной химиотерапии.

МКБ-10

- II.C15–C26.C25.4 Злокачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы.
- II.C15–C26.C26 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения.
- II.C30–C39.C34 Злокачественное новообразование бронхов и легких.
- II.C40–C41.C40.9 Злокачественное новообразование костей и суставных хрящей конечности неуточненной локализации.
- II.C43–C44 Меланома и другие злокачественные новообразования кожи.
- II.C45–C49.C45.0 Мезотелиома плевры.
- II.C45–C49.C45.1 Мезотелиома брюшины.
- II.C45–C49.C49 Злокачественное новообразование других типов соединительной и мягких тканей.
- II.C51–C58.C54 Злокачественное новообразование тела матки.
- II.C60–C63.C62 Злокачественное новообразование яичка.
- II.C69–C72.C70.0 Злокачественное новообразование оболочек головного мозга.
- II.C69–C72.C71 Злокачественное новообразование головного мозга.

https://t.me/medicina_free

- II.C73–C75.C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.
- II.C73–C75.C74.1 Злокачественное новообразование мозгового слоя надпочечника.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- II.C81–C96.C85.0 Лимфосаркома.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность.
- Хронические заболевания почек/печени.
- Выраженное угнетение кроветворения.
- Беременность.
- Период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Пациентам, которые перенесли ранее лучевую терапию или принимали цитотоксические препараты. Острые инфекционные заболевания вирусной (в том числе ветряная оспа, опоясывающий лишай), грибковой или бактериальной природы (риск возникновения тяжелых осложнений и генерализации процесса).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория С. Дакарбазин противопоказан при беременности. В случае необходимости применения в период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции.

В экспериментальных исследованиях выявлено токсическое действие дакарбазина на плод.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Введение внутривенное. Доза подбирается индивидуально лечащим врачом. Обычная доза для взрослого составляет 200–250 мг/м^2 поверхности тела 1 раз в сутки в течение 5 дней, затем курс повторяют через 3 нед. Если препарат используют в сочетании с другими цитостатиками — 100–150 мг/м^2 в течение 4–5 сут, затем проводят повторный курс через 4 нед, либо 375 мг/м^2 в течение 15 сут.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны ЖКТ: стоматит, диарея, рвота, анорексия, кровотечения в желудочно-кишечном тракте, поражения печени.

Со стороны мочеполовой системы: аменорея, затруднение и болезненность мочеиспускания, азооспермия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тромбоцитопения, флебиты, лейкопения, анемия, кровоизлияния и кровотечения.

Со стороны кожных покровов: алопеция, образование рубца в месте инъекции, покраснение, болезненность, некроз подкожной клетчатки, онемение и гиперемия лица.

Также возможны повышение температуры тела, анафилактические реакции, повышение концентрации печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, азота мочевины в крови, болевой синдром, гриппоподобный синдром, развитие инфекций, кашель.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Выраженная депрессия костного мозга, кровотечения, рвота, тошнота, лихорадка.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном введении пациенту аттенуированных вакцин могут увеличиваться их побочные эффекты, при одновременном введении инактивированных вакцин может снизиться их эффективность.

При одновременном приеме с другими миелотоксичными препаратами и лучевой терапией усиливается их негативное воздействие на костный мозг.

Препараты, стимулирующие микросомальные ферменты печени (барбитураты, рифампицин, фенитоин) при одновременном применении могут усиливать токсическое действие дакарбазина. Применение дакарбазина в сочетании с 6-меркаптопурином, азатиоприном и аллопуринолом может усиливать действие последних и увеличивать их токсичность. Дакарбазин может усиливать действие метоксипсоралена вследствие фотосенсибилизации.

Раствор дакарбазина химически несовместим с гепарином, гидрокортизоном, L-цистеином и натрия гидрокарбонатом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Для разведения препарата для парентерального введения используют стерильную воду для инъекций, если введение внутривенное, то к раствору дополнительно добавляют до 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% физиологического раствора.

Перед началом и в процессе лечения необходим контроль картины периферической крови, уровня азота мочевины, креатинина, мочевой кислоты, активности трансаминаз печени, лактатдегидрогеназы и концентрации билирубина в плазме крови.

На фоне терапии не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Препарат должен вводиться под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Даназол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.

АТХ

- G.03.X.A.01 Даназол.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический препарат стероидной структуры, производное 17α-этинил-тестостерона, частичный агонист гестагеновых (а также андрогеновых и глюкокортикоидных) рецепторов. Собственно гестагенная активность низкая, поэтому препарат не вызывает периферических гестагеновых эффектов. Проникая через гематоэнцефалический барьер, он стимулирует гестагеновые рецепторы гипоталамуса и гипофиза. Это ведет к подавлению инкреции гонадотропного рилизинг-гормона и гонадотропных гормонов передней доли гипофиза, что, в свою очередь, приводит к подавлению выделения половых гормонов и снижению пролиферации гормонозависимых тканей.

Оказывает иммунодепрессивное влияние за счет подавления пролиферации лимфоцитов *in vitro*.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Период полувыведения 4,5–29 ч, биотрансформация в печени, экскреция почками.

ПОКАЗАНИЯ

- Гинекомастия.
- Первичная меноррагия, предменструальный синдром.
- Эндометриоз.
- Доброкачественные новообразования молочных желез.
- Наследственный ангионевротический отек.
- Преждевременное половое созревание.

МКБ-10

- II.D10–D36.D24 Доброкачественное новообразование молочной железы.
- III.D80–D89.D84.1 Дефект в системе комплемента.
- IV.E20–E35.E30.1 Преждевременное половое созревание.
- XIV.N60–N64.N60.1 Диффузная кистозная мастопатия.
- XIV.N60–N64.N62 Гипертрофия молочной железы.
- XIV.N80–N98.N80 Эндометриоз.
- XIV.N80–N98.N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации.
- XIV.N80–N98.N94.3 Синдром предменструального напряжения.
- XIV.N80–N98.N97 Женское бесплодие.
- XIX.T66–T78.T78.3 Ангионевротический отек.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Порфирия, рак молочной железы, хронические заболевания почек и/или печени, беременность, кормление грудью, гиперчувствительность, тромбоэмболия, сердечная недостаточность, рак предстательной железы, маточное кровотечение.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сахарный диабет, возраст старше 65 лет, мигрень, нарушение плазменных механизмов гемостаза, эпилепсия.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория X. Применение во время беременности вызывает андрогенные эффекты у женских эмбрионов (патология половых органов, гипертрофия клитора, сращение половых губ, атрезия влагалища). Не применять! Рекомендуется прекратить кормление грудью во время лечения даназолом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, 2–4 раза в сутки. Доза, кратность приема, а также длительность терапии определяются врачом. Максимальная суточная доза препарата для взрослых — 800 мг/сут. При меноррагиях обычно принимают 100–400 мг/сут в течение 3 мес, при эндометриозе первая доза составляет 400 мг/сут, затем дозу могут повышать до максимальной, курс составляет 6 мес, при мастопатии — доза 300 мг/сут, детям при преждевременном половом созревании дозу подбирают строго индивидуально, обычно она составляет 100–400 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны желудочно-кишечного тракта: гепатоаденома, боль в эпигастрии, холестатическая желтуха, нарушения работы печени, тошнота, гепатит.

Со стороны нервной системы: люмбалгия, расстройства зрения, нарушения сна, обморок, эмоциональная лабильность, парестезия, спазм мышц, нервозность, головная боль.

Со стороны эндокринной системы: повышенная потливость, приливы к лицу, уменьшение размеров молочных желез, болезненность молочных желез, аменорея, нарушение менструальной функции, сухость влагалища, повышенная потливость.

Другие: андрогеноподобные эффекты (увеличение массы тела, себорея, акне, незначительный гирсутизм, отеки, алопеция, огрубение голоса — может принимать форму хрипоты, фарингит), изменение либидо, лейкоцитоз, повышенная опасность кровотечения у больных гемофилией, повышение температуры тела, толерантность к глюкозе.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Тремор, судороги, тошнота, головная боль, рвота, головокружения. Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме с инсулином даназол снижает его активность, поэтому уровень глюкозы в крови может увеличиваться вследствие изменения метаболизма карбогидратов (может понадобиться корректировка дозы гипогликемических средств и инсулина).

При совместном применении с антикоагулянтами непрямого действия усиление эффекта антикоагулянтов (снижается печеночный синтез прокоагулянтных факторов, возможно кровотечение).

При использовании с карбамазепином возможно подавление метаболизма карбамазепина, приводящее к повышению концентрации в крови и к токсичности.

Даназол потенцирует действие противоэпилептических средств (фенитоин, фенобарбитал).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Способен вызывать гиперкальциемию при приеме альфакальцидола при первичном гипопаратиреоидизме.

Следует периодически контролировать уровень печеночных трансаминаз и билирубина в сыворотке крови.

https://t.me/medicina_free

При назначении пациентам с сахарным диабетом необходима коррекция дозы инсулина.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не было сообщений о значимом влиянии даназола на способность управлять автомобилем и другими механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Декстроза

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Средства для энтерального и парентерального питания.
- Заменители плазмы и других компонентов крови.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- B.05.C Ирригационные растворы.
- V.06.D Другие препараты для питания.
- V.04.C Прочие диагностические препараты.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Препарат представляет собой изотонический раствор декстрозы, которая в организме преобразуется в глюкозо-6-фосфат. Участвует в различных процессах обмена веществ в организме, усиливает окислительно-восстановительные процессы в организме, улучшает антитоксическую функцию печени. Изотонический раствор способствует повышению осмотического давления крови и мочи, оказывает волемический, дезинтоксикационный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро абсорбируется, метаболизируется в печени полностью, не элиминируется (появление в моче является патологическим признаком).

ПОКАЗАНИЯ

Недостаточность углеводного питания, гипогликемия, геморрагический васкулит, токсикоинфекция, интоксикация, дегидратация, восполнение объема циркулирующей крови, шок, коллапс, приготовление растворов для внутривенного введения (используется как компонент различных кровезамещающих и противошоковых жидкостей).

МКБ-10

- I.A30–A49.A48.3 Синдром токсического шока.
- III.D65–D69.D68.9 Нарушение свертываемости неуточненное.
- IV.E15–E16.E16.2 Гипогликемия неуточненная.
- IV.E70–E90.E86 Уменьшение объема жидкости.
- IV.E70–E90.E87.8 Другие нарушения водно-солевого равновесия, не классифицированные в других рубриках.
- IX.I95–I99.I95.1 Ортостатическая гипотензия.
- XI.K70–K77.K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках.
- XVIII.R50–R69.R57 Шок, не классифицированный в других рубриках.
- XVIII.R50–R69.R57.0 Кардиогенный шок.
- XVIII.R50–R69.R57.1 Гиповолемический шок.
- XVIII.R50–R69.R57.8 Другие виды шока.
- XVIII.R50–R69.R58 Кровотечение, не классифицированное в других рубриках.
- XIX.T36–T50.T40 Отравление наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами].
- XIX.T51–T65.T57.0 Токсическое действие мышьяка и его соединений.
- XIX.T79.T79.4 Травматический шок.

https://t.me/medicina_free

- XIX.T80–T88.T81.1 Шок во время или после процедуры, не классифицированный в других рубриках.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гипергликемия, гиперчувствительность, гипергидратация, гиперлактацидемия, циркуляторные нарушения, послеоперационные нарушения утилизации глюкозы, угрожающие развитием отека мозга и легких, отек легких, отек мозга, гиперосмолярная кома, острая левожелудочковая недостаточность, анурия, белая горячка, внутричерепное/спинномозговое кровоизлияние, отравление метанолом.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Ишемический инсульт, декомпенсированная сердечная и/или почечная недостаточность, сахарный диабет, гипонатриемия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Препарат может быть использован по показаниям во время беременности и в период лактации. При кормлении грудью отсутствуют сообщения об осложнениях.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно капельно, 5% раствор: до 150 капель в минуту, максимальная суточная доза для взрослых — 2 л; 10% раствор: до 60 капель в минуту, максимальная суточная доза для взрослых — 500 мл; 20% раствор: до 40 капель в минуту, максимальная суточная доза для взрослых — 300 мл; 40% раствор: до 30 капель в минуту, максимальная суточная доза для взрослых — 250 мл.

Внутривенно струйно — 10–50 мл 10% раствора.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Местные реакции: развитие инфекции, раздражение, тромбофлебит.

Со стороны обмена веществ: гипергликемия, нарушение ионного баланса.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: острая левожелудочковая недостаточность, гиперволемия.

Другое: лихорадка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Глюкозурия, гипергидратация, нарушение водно-электролитного баланса, гипергликемическая, гиперосмолярная кома, жировая инфильтрация печени. Лечение: отмена препарата, инсулин короткого действия, симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не смешивать с другими препаратами в одном флаконе (возможна фармацевтическая несовместимость при комбинированном применении с другими лекарственными средствами).

Аминофиллин в виде раствора для внутривенного введения несовместим с раствором декстрозы.

Баклофен вступает в химическое взаимодействие с декстрозой, поэтому баклофен в форме раствора для интратекального введения не следует смешивать с растворами, содержащими декстрозу.

Бевацизумаб, белимумаб в виде раствора несовместим с раствором декстрозы.

Комбинация бенфотиамин + пиридоксин несовместима с декстрозой.

В период применения *комбинации гриба березового экстракт + кобальта хлорид* противопоказано внутривенное введение декстрозы (из-за возможного антагонизма).

https://t.me/medicina_free

5% раствор декстрозы нельзя использовать для разведения раствора интерферона альфа для инъекций.

При смешивании *кладрибина с 5% раствором декстрозы* — усиление деградации кладрибина.

Экскреция ланатозида Ц снижается, и усиливается его токсичность при длительном сочетанном применении с декстрозой.

Мелфалан в виде раствора для внутрисосудистого введения фармацевтически несовместим с инфузионными растворами, содержащими декстрозу.

Комбинация пиридоксин + тиамин + цианокобаламин + [лидокаин] несовместима с декстрозой.

Тенектеплаза в виде лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения фармацевтически несовместима с растворами декстрозы.

Тиоктовая кислота (в виде раствора для инфузий) несовместима с раствором декстрозы.

Трастузумаб нельзя разводить в 5% растворе декстрозы (из-за возможности агрегации белка).

Снотворное действие *фенобарбитала* снижается при одновременном применении с декстрозой.

Раствор для внутривенного введения эрибулина не следует разводить в 5% растворе декстрозы для инфузий.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Декстроза лучше усваивается на фоне инсулина.

Для повышения осмолярности 5% раствор глюкозы можно комбинировать с раствором натрия хлорида.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Доксорубицин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые антибиотики.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.01.D.B.01 Доксорубицин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противоопухолевое средство из группы антрациклиновых антибиотиков, оказывает антимитотическое и антипролиферативное действие. Механизм действия заключается в связывании ДНК и подавлении синтеза нуклеиновых кислот. Клетки чувствительны к препарату в S- и G2-фазах.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

V_d составляет 20–30 л/кг. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Биотрансформация происходит в печени с образованием активного метаболита. Период полувыведения для доксорубицина и доксирубицинола варьирует от 20 до 48 ч. Выводится с желчью в неизмененном виде (около 40% в течение 5 дней) и почками в неизмененном виде и в виде метаболитов (около 5–12% в течение 5 дней).

ПОКАЗАНИЯ

Саркома мягких тканей, остеогенная саркома, саркома Юинга, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, рак щитовидной железы, злокачественная тимома, рак пищевода, гепатобластома, первичный гепатоцеллюлярный рак, рак желудка, рак поджелудочной железы, карциноид, рак мочевого пузыря (лечение и профилактика рецидивов после оперативного вмешательства), герминогенная опухоль яичка, рак яичников, нейробластома, трофобластические опухоли, опухоль Вильмса, рак эндометрия, рак шейки матки, рак предстательной железы, острый лимфобластный лейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, миеломная болезнь, лимфогранулематоз, неходжкинская лимфома, саркома Капоши при СПИДе, рак надпочечников, ретинобластома.

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные лейкопения, анемия, тромбоцитопения, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, острый гепатит, беременность. Доксорубицин не применяют у пациентов, получивших полную кумулятивную дозу даунорубицина, идарубицина и/или других антрациклинов и антраценов.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применяют у пациентов с заболеваниями сердца (в том числе в анамнезе), ветряной оспой (в том числе недавно перенесенной или после контакта с заболевшими), опоясывающим герпесом, другими острыми инфекционными заболеваниями, подагрой или нефролитиазом (в том числе в анамнезе), а также у пациентов

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

с проводившейся медиастинальной лучевой терапией или получающих одновременно циклофосфамид.

С осторожностью применяют у больных с недостаточным резервом костного мозга, обусловленным возрастом, предшествующим применением цитотоксических средств или лучевой терапии.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория рекомендаций FDA не определена. Проникает через плацентарный барьер, не определяется в амниотической жидкости; в органах плода концентрация в несколько раз ниже, чем в плазме крови матери. Возможно развитие у плода побочных эффектов, наблюдаемых у взрослых. При применении во II и III триместрах может быть кардиотоксичным для плода. Рекомендовано избегать использования противоопухолевой, тем более комбинированной, химиотерапии при беременности, особенно в I триместре. При наличии показаний необходимо соотносить риск и пользу и принимать во внимание мутагенный, канцерогенный и тератогенный потенциал этих средств. Ввиду потенциальной угрозы для плода (побочные эффекты, мутагенность, канцерогенность и тератогенность) женщинам детородного возраста во время лечения доксорубицином рекомендовано использовать контрацептивы.

Доксорубицин и его метаболиты обнаруживают в грудном молоке. При необходимости лечения препаратом грудное вскармливание необходимо прекращать, ввиду развития иммуносупрессии у новорожденного, мутагенного и канцерогенного эффекта.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно медленно, внутрипузырно. Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний, состояния пациента и применяемой схемы лечения. Взрослым: внутривенно — по 60–75 мг/м^2 1 раз в 3–4 нед, или по 25–30 мг/м^2 в сутки в течение 2–3 дней подряд каждые 3–4 нед или по 20 мг/м^2 в сутки 1 раз в неделю в 1, 8 и 15-й дни курса. Перерыв между курсами — 3–4 нед. Детям: внутривенно в дозе 30 мг/м^2 в сутки в течение 3 дней каждые 4 нед.

В мочевой пузырь вводят 30–50 мг 1 раз в неделю с интервалом от 1 нед до 1 мес. При комбинированной терапии — 25–50 мг/м^2 каждые 3–4 нед. Курсовая доза не должна превышать 500–550 мг/м^2. При числе лейкоцитов менее $3{,}3–3{,}5 \cdot 10^9$/л и тромбоцитов менее $100–149 \cdot 10^9$/л дозу уменьшают на 50 и 75% соответственно. При уровне билирубина 12–30 мг/мл и выше 30 мг/л дозу уменьшают на 50 и 75% соответственно.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны системы кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, сердечная недостаточность, аритмии. Описаны случаи развития тяжелых, угрожающих жизни аритмий сразу же или в течение нескольких часов после введения доксорубицина.

Со стороны пищеварительной системы: стоматит, эзофагит, боли в животе, тошнота, рвота, диарея.

Со стороны репродуктивной системы: азооспермия, аменорея.

Аллергические реакции: крапивница, повышение температуры тела, анафилактоидные реакции.

Прочие: алопеция, гиперурикемия, нефропатия.

Местные реакции: при введении в вены малого диаметра или при повторном введении в одну и ту же вену — склерозирование сосуда; при экстравазации — некроз тканей.

https://t.me/medicina_free

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление токсических эффектов (воспаление слизистых оболочек, лейкопения, тромбоцитопения).

Лечение: терапия антибиотиками, переливание гранулоцитарной массы, симптоматическое лечение воспаления слизистых оболочек.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препараты, угнетающие кроветворение, усугубляют тромбоцитопению и лейкопению, которые обусловлены действием доксорубицина.

При одновременном применении с гепатотоксическими препаратами (в том числе с метотрексатом) усиливается гепатотоксическое действие.

Доксорубицин может вызывать повышение концентрации мочевой кислоты в крови, что уменьшает эффективность противоподагрических препаратов (в том числе аллопуринола, колхицина).

При одновременном применении с клиндамицином повышается риск развития аллергических реакций.

Доксорубицин может потенцировать гепатотоксическое действие меркаптопурина.

Стрептозоцин и метотрексат вызывают повышение токсичности доксорубицина, обусловленное уменьшением печеночного клиренса.

При применении паклитаксела одновременно или после доксорубицина возможно усиление кардиотоксичности.

Пропранолол ингибирует активность коэнзима Q10 сердца, поэтому при одновременном применении возможно усиление кардиотоксичности доксорубицина.

При применении трастузумаба одновременно или после доксорубицина возможно усиление кардиотоксичности.

При одновременном применении с циклоспорином наблюдается повышение концентрации доксорубицина в плазме и усиление миелотоксического действия; с циклофосфамидом, митомицином, дактиномицином — возможно усиление кардиотоксического действия доксорубицина.

При применении доксорубицина (внутривенно в течение 3 сут) в комбинации с цитарабином (в виде инфузии в течение 7 дней) описаны случаи развития некротического колита и тяжелых инфекционных осложнений.

На фоне применения доксорубицина происходит угнетение формирования антител и/или усиление побочных реакций при введении живых вакцин, что обусловлено подавлением иммунитета. Этот эффект может сохраняться от 3 мес до 1 года.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение должно производиться специально обученным медицинским персоналом с соблюдением установленных мер предосторожности при приготовлении, разбавлении инъекционных растворов (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатка неиспользованного препарата.

При малейших признаках попадания под кожу вливание следует немедленно прекратить и выбрать для инъекции другую вену.

При экстравазации следует немедленно удалить инъекционную иглу, положить лед, придать конечности возвышенное положение; может потребоваться хирургическое иссечение некротизировавшихся тканей.

Не следует смешивать в одном шприце с другими противоопухолевыми препаратами.

Во время лечения необходим строгий контроль показателей крови (не реже 2 раз в неделю), деятельности сердца и печени (угнетение костномозгового кроветворения

https://t.me/medicina_free

и кардиотоксичность являются дозолимитирующими факторами). Повторный курс можно начинать только после полной ликвидации признаков гематотоксичности.

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и риск развития нефропатии могут потребовать корректировки доз урикозурических противоподагрических средств. В процессе лечения необходимо обеспечить достаточное потребление жидкости с последующим усилением диуреза для обеспечения выведения мочевой кислоты.

Стоматологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможны повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен).

Не следует применять ранее чем через 1 мес после предшествующей химиотерапии.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Доксорубицин может вызвать окрашивание мочи в красный цвет в течение 1–2 дней после введения.

В экспериментальных исследованиях установлено канцерогенное и мутагенное действие доксорубицина.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Интерферон альфа

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Интерфероны.
- Противовирусные средства (за исключением ВИЧ).

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.03.A.B.01 Интерферон альфа.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Препарат представляет собой смесь различных подтипов альфа-интерферона, полученного из лейкоцитов человека. Неспецифически повышает резистентность организма к возможному воздействию вирусов, стимулирует активность макрофагов и других клеток-участников иммунного ответа. Противовирусное, иммуномодулирующее, противоопухолевое, антипролиферативное средство.

Противовирусный эффект интерферонов проявляется на различных этапах репродукции вирусов. После взаимодействия со своими рецепторами интерфероны активируют и/или вызывают индукцию синтеза многих белков (ингибиторов и ферментов), которые подавляют репликацию вирусных ДНК и РНК. К таким ИФ-индуцируемым ферментам относят 2',5'-олигоаденилатсинтетазу (используется как маркер биологической активности интерферонов), в результате действия которой происходит активация эндорибонуклеаз, разрушающих клеточные и вирусные одноцепочечные РНК, и протеинкиназы P1, которая фосфорилирует и таким образом инактивирует клеточные ферменты, участвующие в процессе трансляции — синтезе вирусных белков.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При внутримышечном введении скорость абсорбции из места введения неравномерна. Время достижения C_{max} в плазме составляет 4–8 ч. В системном кровотоке распространяется 70% введенной дозы. Период полувыведения — 4–12 ч (зависит от вариабельности абсорбции). Выводится в основном почками путем клубочковой фильтрации.

ПОКАЗАНИЯ

- Гепатит B и вирусный активный гепатит C.
- Множественная миелома.
- Волосатоклеточный лейкоз.
- Остроконечные кондиломы.
- Саркома Капоши у пациентов со СПИДом, которые не имеют в анамнезе острых инфекций.
- Профилактика/лечение гриппа и острой респираторной вирусной инфекции.
- Грибовидный микоз.
- Злокачественная меланома.
- Почечная карцинома.
- Хронический миелолейкоз.
- Первичный (эссенциальный) и вторичный тромбоцитоз.
- Переходная форма хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза.
- Рак почки.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- Ретикулосаркома.
- Рассеянный склероз.

МКБ-10

- I.A50–A64.A63.0 Аногенитальные (венерические) бородавки.
- I.A80–A89.A84 Клещевой вирусный энцефалит.
- I.B15–B19.B16 Острый гепатит B.
- I.B15–B19.B17.1 Острый гепатит C.
- I.B15–B19.B18.1 Хронический вирусный гепатит B без дельта-агента.
- I.B15–B19.B18.2 Хронический вирусный гепатит C.
- I.B20–B24 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ].
- I.B20–B24.B21.0 Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями саркомы Капоши.
- I.B35–B49.B37 Кандидоз.
- I.B35–B49.B37.2 Кандидоз кожи и ногтей.
- II.C15–C26.C20 Злокачественное новообразование прямой кишки.
- II.C43–C44.C43 Злокачественная меланома кожи.
- II.C43–C44.C44 Другие злокачественные новообразования кожи.
- II.C51–C58.C57.9 Злокачественное новообразование женских половых органов неуточненной локализации.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- II.C81–C96.C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжскинская лимфома.
- II.C81–C96.C83 Диффузная неходжкинская лимфома.
- II.C81–C96.C84.0 Грибовидный микоз.
- II.C81–C96.C90.0 Множественная миелома.
- II.C81–C96.C91.4 Волосатоклеточный лейкоз (Лейкемический ретикулоэндотелиоз).
- II.C81–C96.C92.1 Хронический миелоидный лейкоз.
- III.D80–D89.D84.9 Иммунодефицит неуточненный.
- VI.G35–G37.G35 Рассеянный склероз.
- X.J00–J06.J06.9 Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная.
- X.J10–J18.J10 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа.
- XI.K70–K77.K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках.
- XIV.N70–N77.N71 Воспалительные болезни матки, кроме шейки матки.
- XIV.N80–N98.N80 Эндометриоз.
- XXI.Z20–Z29.Z29.1 Профилактическая иммунотерапия.
- XXI.Z40–Z54.Z54 Состояние выздоровления.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность.
- Нарушение функции печени и почек.
- Тяжелые органические заболевания сердца.
- Аутоиммунный гепатит.
- Заболевания щитовидной железы.
- Эпилепсия/нарушение функций центральной нервной системы.
- Хронический гепатит с симптомами печеночной недостаточности.
- Хронический гепатит с предшествующей терапией иммунодепрессантами.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Инфаркт миокарда.
- Нарушение свертываемости крови.

https://t.me/medicina_free

- Миелодепрессия.
- Одновременное применение снотворного, опиоидных анальгетиков, седативных средств.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Применять, только когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный вред для плода/ребенка.

При необходимости применения у кормящей матери в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Пациенты репродуктивного возраста во время терапии должны применять надежные методы контрацепции.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза и частота применения устанавливается в зависимости от тяжести заболевания и способа введения препарата индивидуально. Препарат вводят внутримышечно, интраназально или подкожно. Средняя доза — 3 млн МЕ/сут.

Волосатоклеточный лейкоз: начальная доза — 3 млн МЕ/сут в течение 16–24 нед, поддерживающее лечение — 3 млн МЕ 3 раза в неделю.

Кожная Т-клеточная лимфома: 1–3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4–6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7–84-й день — 18 млн МЕ/сут; поддерживающее лечение — максимально переносимая доза (не более 18 млн МЕ) 3 раза в неделю.

Саркома Капоши на фоне СПИДа: начальная доза 3 млн МЕ/сут в первые 3 дня, 4–6-й день — 9 млн МЕ/сут, 7–9-й день — 18 млн МЕ/сут, при переносимости дозу увеличивают до 36 млн МЕ в течение 10–84 дней; поддерживающее лечение — максимально переносимая доза (но не более 36 млн МЕ) 3 раза в неделю.

Почечноклеточный рак: 36 млн МЕ/сут при монотерапии или 18 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с винбластином. Дозу повышают постепенно, по схеме, начиная с 3 млн МЕ в течение 84 дней. Меланома — 18 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 8–12 нед.

Хронический миелолейкоз и тромбоцитоз при хроническом миелолейкозе: 1–3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4–6-й день — 6 млн МЕ/сут, 7–84-й день — 9 млн МЕ/сут, курс — 8–12 нед.

Тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, кроме хронического миелолейкоза: 1–3-й день — 3 млн МЕ/сут, 4–30-й день — 6 млн МЕ/сут.

Хронический активный гепатит В — 4,5 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 6 мес.

Хронический гепатит С: начальная доза — 6 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 3 мес; поддерживающая доза — 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение еще 3 мес.

При первичном и вторичном тромбоцитозе назначают в начале лечения по 2 млн МЕ/сут 5 дней в неделю в течение 4–5 нед. Если число тромбоцитов через 2 нед не уменьшится, дозу увеличивают до 3 млн МЕ/сут, при отсутствии эффекта к концу 3-й недели дозу повышают до 6 млн МЕ/сут. При исходной тромбоцитопении (менее 15 G/л) начальная доза — 0,5 млн МЕ. При переходной фазе хронического гранулоцитарного лейкоза и миелофиброза назначают по 1–3 млн МЕ/сут по схеме, при множественной миеломе — по 1 млн МЕ через день в комбинации с цитостатиками и кортикостероидами не менее 2 мес.

Интраназально — для лечения гриппа и острой респираторной вирусной инфекции.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны нервной системы: атаксия, нарушение сознания, сонливость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: аритмия, артериальная гипотензия.

Со стороны кожных покровов: сухость кожи, алопеция, сыпь, эритема.

https://t.me/medicina_free

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, потеря аппетита, рвота, диарея, нарушение работы печени.

Прочее: гриппоподобные симптомы, гранулоцитопения, слабость.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не описана.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Препарат может нарушать метаболизм лекарственных средств, биотрансформирующихся в печени.

Зидовудин — увеличение миелотоксического действия.

Препараты с гематотоксическим эффектом — увеличение гематотоксического эффекта.

Теофиллин — уменьшение клиренса теофиллина.

Парацетамол — увеличение активности ферментов печени.

При одновременном применении с ингибиторами АПФ возможен синергизм в отношении гематотоксического действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Следует избегать комбинаций с препаратами, действующими на ЦНС, иммунодепрессантами. На протяжении всего курса необходимо контролировать содержание форменных элементов крови и функцию печени. Для смягчения побочного действия (гриппоподобных симптомов) рекомендуется одновременное назначение парацетамола.

Влияние на способность управления автотранспортом и другими техническими устройствами

Не влияет на способность управлять автотранспортом и механизмами.

https://t.me/medicina_free

Каберголин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Дофаминомиметики.

АТХ:

- G.02.C.B.03 Каберголин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Является агонистом дофаминовых рецепторов пролонгированного действия. Обладает высокой аффинностью к D_2-дофаминовым рецепторам, низким — к D_1-дофаминовым, альфа$_1$- и альфа$_2$-адренергическим, 5-HT_1- и 5-HT_2-серотониновым рецепторам. Фармакологическое действие — гипопролактинемическое.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь каберголин быстро всасывается из ЖКТ. C_{max} в плазме крови достигается через 0,5–4 ч. Пища не оказывает влияния на всасывание или распределение каберголина. Фармакокинетика имеет линейный характер до дозы 7 мг/сут.

Связывание каберголина (при концентрации 0,1–10 нг/мл) с белками плазмы составляет 41–42%. В моче обнаружены метаболиты каберголина: 6-аллил-8β-карбокси-эрголин в количестве 4–6% принятой дозы, а также три других метаболита с общим содержанием менее 3%. Все метаболиты в значительно меньшей степени (по сравнению с каберголином) ингибируют секрецию пролактина. Каберголин обладает длительным периодом полувыведения. Период полувыведения у здоровых добровольцев составляет 63–68 ч, у пациенток с гиперпролактинемией — 79–115 ч. При таком периоде полувыведения равновесное состояние достигается через 4 нед.

В моче и кале обнаружено 18 и 72% принятой дозы соответственно. Содержание неизмененного каберголина в моче составляет 2–3%.

ПОКАЗАНИЯ

Гиперпролактинемия (макро- и микроаденомы гипофиза, идиопатическая гиперпролактинемия). Предотвращение или подавление физиологической лактации в послеродовом периоде.

МКБ-10

- IV.E20–E35.E22.1 Гиперпролактинемия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Выраженные нарушения функции печени, беременность, послеродовой психоз в анамнезе, лактация, повышенная чувствительность к каберголину и алкалоидам спорыньи.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Артериальная гипертензия, связанная с беременностью (эклампсия, преэклампсия), одновременный прием антагонистов дофаминовых D_2-рецепторов, средств, обладающих гипотензивным эффектом, нарушение функции печени, детский возраст (безопасность и эффективность не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория действия на плод по FDA — B.

Противопоказан при беременности и во время грудного вскармливания.

https://t.me/medicina_free

Перед началом приема препарата следует исключить беременность. Рекомендуется избегать наступления беременности в течение не менее 1 мес после прекращения лечения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Предназначен для приема внутрь. Для предотвращения лактации — однократно в первый день после родов в дозе 1 мг. Для подавления уже имеющейся лактации — в течение 2 дней по 250 мкг каждые 12 ч. При лечении гиперпролактинемии дозы подбирают индивидуально. Начальная доза обычно — 500 мкг в неделю, как правило, в один прием (иногда в виде двух разделенных доз). В дальнейшем при необходимости дозу постепенно повышают — на 500 мкг в неделю с интервалом 1 мес. Обычно терапевтическая доза составляет 1–2 мг в неделю, в ряде случаев она может быть повышена до 4,5 мг в неделю. Если недельная доза превышает 1 мг, то ее рекомендуется разделить на 2 приема. В некоторых случаях эффективна доза 250–500 мкг в неделю.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

При применении с целью предупреждения или подавления лактации возможны умеренно выраженные головокружение, головная боль, тошнота, боли в животе, сонливость, некоторое снижение артериального давления.

При систематическом применении (гиперпролактинемия) возможны тошнота, головная боль, головокружение, астения, диспепсия, боли в животе, гастрит, запор, рвота, «приливы», болезненность молочных желез, парестезии, снижение артериального давления, депрессия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: заложенность носа, обморок, галлюцинации.

Лечение: симптоматическое, поддержание артериального давления.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нейролептики и дофаминовые антагонисты (метоклопрамид) — снижение их эффективности и ухудшение состояния. Необходима коррекция дозы каждого лекарственного средства.

При сочетанном применении амисульприда с каберголином при использовании не для лечения болезни Паркинсона отмечается взаимный антагонизм агониста дофаминергических рецепторов и нейролептика. Каберголин может вызывать или усиливать психотическую симптоматику. Амисульприд может усиливать симптомы болезни Паркинсона (комбинация противопоказана).

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Паркинсона фармакокинетического взаимодействия каберголина с леводопой не обнаружено.

Поскольку каберголин оказывает терапевтическое действие путем прямой стимуляции дофаминовых рецепторов, его нельзя назначать одновременно с метоклопрамидом (антагонист дофаминовых D_2-рецепторов), так как он может ослабить гипопролактинемическое действие каберголина.

При совместном применении перициазина с каберголином — дофаминергическим агонистом — взаимный антагонизм между каберголином и перициазином. Каберголин может усилить психотические расстройства. Сочетанное применение перициазина и каберголина противопоказано (за исключением их применения у пациентов с болезнью Паркинсона). Если пациентам с болезнью Паркинсона, получающим каберголин, требуется лечение перициазином, то следует провести отмену каберголина путем постепенного снижения доз (внезапная отмена может увеличить риск развития злокачественного нейролептического синдрома).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

В клинических исследованиях у пациентов с болезнью Паркинсона фармакокинетического взаимодействия каберголина с селегилином не обнаружено.

Каберголин, как и другие производные спорыньи, нельзя применять одновременно с эритромицином, так как это может привести к увеличению системной биодоступности каберголина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, синдромом Рейно, нарушением функции почек, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечным кровотечением, серьезными психическими заболеваниями в анамнезе, а также на фоне лечения гипотензивными средствами.

С целью предупреждения (подавления) лактации не рекомендуется применение у пациенток с преэклампсией, а также при послеродовой гипертензии.

Не рекомендуется применять одновременно с антибиотиками макролидами (в том числе с эритромицином), так как увеличивается биодоступность каберголина и выраженность его побочных эффектов.

Не рекомендуется одновременное применение с антипсихотическими средствами, метоклопрамидом, так как, блокируя дофаминовые рецепторы, они уменьшают действие каберголина.

Не рекомендуется комбинация с алкалоидами спорыньи и их производными.

Вальвулопатия. Случаи сердечной вальвулопатии были зарегистрированы у пациентов, длительно получавших высокие дозы каберголина (>2 мг/сут) при лечении болезни Паркинсона. Редкие случаи были зарегистрированы в связи с краткосрочным лечением (<6 мес) или у больных, получавших низкие дозы при лечении гиперпролактинемии.

Врачи должны назначать самую низкую эффективную дозу каберголина для лечения гиперпролактинемии и периодически оценивать необходимость продолжения этой терапии. Кроме того, у пациентов, получающих долгосрочное лечение, необходим периодический контроль за состоянием сердца, в том числе эхокардиография. Любой пациент, у которого во время лечения каберголином развиваются признаки или симптомы сердечных заболеваний, в том числе одышка, отеки, застойная сердечная недостаточность или вновь появившийся шум в сердце, должен быть обследован на предмет возможной вальвулопатии.

Каберголин следует использовать с осторожностью у пациентов с имеющимися гемодинамически значимыми заболеваниями клапанов или принимавших другие препараты, ассоциированные с вальвулопатией.

Фиброз. Как и при использовании других производных спорыньи, при длительном приеме каберголина были зарегистрированы случаи плеврального выпота или легочного фиброза (некоторые сообщения были от пациентов, которые ранее лечились эрготаминовыми агонистами допамина). Каберголин не следует использовать у пациентов с признаками и/или клиническими симптомами респираторных или сердечных расстройств, связанных с фиброзом тканей, в анамнезе или в настоящий момент. Сообщается, что после диагностики плеврального выпота или легочного фиброза и вследствие этого прекращения лечения каберголином отмечалось улучшение симптоматики.

Было установлено, что показатель скорости оседания эритроцитов был аномально увеличен в связи с плевральным выпотом/фиброзом. В случаях необъяснимого повышения скорости оседания эритроцитов рекомендуется рентгеновское обследование грудной клетки. Кроме того, измерение сывороточного креатинина также может помочь в диагностике фибротических расстройств.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Применение каберголина в начальной дозе, превышающей 1,0 мг, может вызывать ортостатическую гипотензию. Каберголин не предназначен для угнетения или подавления физиологической лактации (использование с этой целью бромокриптина ассоциировалось с риском развития артериальной гипертензии, инсульта, судорог). Следует с осторожностью назначать каберголин людям пожилого возраста, учитывая вероятность нарушения функции печени, почек, сердца, а также сопутствующую патологию и применяемые в связи с этим лекарственные средства.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Кетоконазол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противогрибковые средства.

АТХ

- J.02.A.B.02 Кетоконазол.
- D.01.A.C.08 Кетоконазол.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Механизм действия

Ингибирование стерол-14-деметилазы (изофермент цитохрома P450) грибковых клеток: нарушение синтеза эргостерина, участвующего в построении мембран грибов; нарушение накапливающимися 14α-метилстеролами плотной упаковки углеводородных цепей фосфолипидов, необходимой для нормального функционирования мембранных белков, в том числе и ферментов дыхательной цепи. У *C. albicans* кетоконазол ингибирует трансформацию бластофоров в инвазивный мицелий.

Фармакологические эффекты

- Противогрибковый.
- Фунгистатический (торможение пролиферации).
- Фунгицидный (уничтожение грибковых клеток). Эффект будет развиваться в зависимости от концентрации.
- Слабое неконкурентное ингибирование системы цитохрома P450 печени (CYP3A4)B3.
- Противопротозойный (предположительно).
- Противоопухолевый.
- Антиандрогенный: обратимое снижение уровня глюкокортикоидов и тестостерона в крови (в дозе 800 мг/сут), полное подавление секреции тестостерона (в дозе 1,6 г/сут), снижение либидо, импотенция.

Спектр противомикробной активности

Активен в отношении дерматофитов (*Trichophyton spp.*, *Microsporum spp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Malassezia furfur*), дрожжевых грибов *Candida spp.* (включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*), плесневых грибов (*Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Histoplasma spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, *Fonsecaea spp.*, *Cladosporium spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*). Неэффективен в отношении бактерий, риккетсий и вирусов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность — 75%. Объем распределения — 2,4±1,6 л/кг. Хорошо проникает в кератиноциты. В спинномозговую жидкость проникает только 1% дозы. Связь с белками плазмы составляет 99%. Биотрансформация в печени с помощью цитохрома CYP3A. Ингибирует CYP3A4. Период полувыведения — 8 ч. Клиренс 8,4±4,1 мл/мин. Элиминация почками (13%) и с фекалиями (57%).

ПОКАЗАНИЯ

- Микозы ЖКТ, глаз, половых органов.
- Дерматомикозы стоп, разноцветный лишай, отрубевидный лишай.
- Онихомикозы.
- Молочница, профилактика и лечение кандидоза ротовой полости у онкологических больных, получающих лучевую или химиотерапию.
- Фолликулит.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- Трихофития.
- Системные грибковые инфекции (бластомикоз, гистоплазмоз, кандидоз, паракокцидиомикоз, кокцидиомикоз, хромомикоз).
- Грибковый сепсис, грибковая пневмония.
- Лейшманиоз (кожный и висцеральный); профилактика грибковых поражений у лиц с повышенным риском их развития.
- Профилактика грибковых поражений.
- Рак простаты (в высоких дозах — в качестве вспомогательной антиандрогенной терапии); синдром Кашина–Бека (эндемический деформирующий остеоартроз), гирсутизм (лечение в качестве средства III или IV линии).
- Хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз.

ПРИМЕНЕНИЕ У ДЕТЕЙ

Системные микозы, тяжелый хронический резистентный кожно-слизистый кандидоз, тяжелые резистентные желудочно-кишечные микозы, инфекции кожи или ногтей (пальцев кисти, но не пальцев стопы), вызванные резистентными дерматофитами.

Хронический резистентный вагинальный кандидоз.

Профилактика и поддерживающая терапия у детей с иммуносупрессией.

Себорейный дерматит, перхоть.

Разноцветный лишай.

Дерматофития стоп.

Другие поверхностные микозы.

МКБ-10

- I.A30–A49.A41.9 Септицемия неуточненная.
- I.B35–B49.B35 Дерматофития.
- I.B35–B49.B35.0 Микоз бороды и головы.
- I.B35–B49.B35.1 Микоз ногтей.
- I.B35–B49.B36.0 Разноцветный лишай.
- I.B35–B49.B37.3 Кандидоз вульвы и вагины (N77.1*).
- I.B35–B49.B37.2 Кандидоз кожи и ногтей.
- I.B35–B49.B37 Кандидоз.
- I.B35–B49.B38 Кокцидиоидомикоз.
- I.B35–B49.B39 Гистоплазмоз.
- I.B35–B49.B40 Бластомикоз.
- I.B35–B49.B41 Паракокцидиоидомикоз.
- I.B35–B49.B49 Микоз неуточненный.
- I.B50–B64.B55.1 Кожный лейшманиоз.
- XII.L20–L30.L21 Себорейный дерматит.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к кетоконазолу и компонентам препарата. Печеночная и/или почечная недостаточность. Беременность, кормление грудью.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

При одновременном приеме потенциально гепатотоксичных средств, при алкоголизме, ахлоргидрии, гипохлоргидрии, беременности, у детей до 2 лет (безопасность и эффективность применения не установлены), возраст старше 50 лет (женщины), недостаточность коры надпочечников и гипофиза.

https://t.me/medicina_free

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека и на животных не проводились. У животных вызывал токсические явления у матери, эмбриотоксический и тератогенный эффекты. Исследования интравагинального применения (177 женщин, 71 плод) не обнаружили нарушений со стороны матери и новорожденных.

КОРМЛЕНИЕ ГРУДЬЮ

Проникает в грудное молоко. Не применять или прекратить кормление грудью!

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат принимают **внутрь**, во время еды.

Взрослым и детям с массой более 30 кг — по 200 мг 1 раз в день, при неэффективности — 400 мг 1 раз в день.

Детям с массой тела от 15 до 30 кг — 100 мг 1 раз в сутки.

При профилактическом применении у больных с иммунодефицитом назначают взрослым 400 мг/сут, детям — 4–8 мг/кг в сутки.

Наружно крем или мазь наносят на пораженные участки 1 раз в сутки.

Местно — шампунь наносят на пораженные участки кожи и волосы, затем через 3–5 мин смывают водой.

Интравагинально — по 1 суппозиторию в течение 3–5 дней. Лечение продолжают не менее недели после исчезновения всех симптомов заболевания.

Максимальная разовая доза 400 мг.

Максимальная суточная доза 1 г (при системных микозах).

Дерматомикозы стоп — по 200 мг/сут в течение 4 нед, разноцветный лишай — внутрь по 200–400 мг/сут в течение 2–8 нед.

Онихомикозы — внутрь в дозе 200–400 мг/сут в течение 3–12 мес (до клинического выздоровления, включая нормализацию лабораторных показателей).

Фолликулит — по 200 мг/сут в течение 4 нед.

Системные грибковые инфекции (бластомикоз, гистоплазмоз, кандидоз, паракокцидиомикоз, кокцидиомикоз, хромомикоз) — внутрь по 200–400 мг/сут в течение 2 нед, затем по 200 мг в течение 4–6 нед до полного выздоровления.

Грибковый сепсис, грибковая пневмония — по 0,4–1 г/сут.

Профилактика грибковых поражений — по 400 мг/сут.

Рак простаты (в высоких дозах — в качестве вспомогательной антиандрогенной терапии, максимальная доза по 400 мг 3 раза в сутки); синдром Кашина–Бека (эндемический деформирующий остеоартроз) — по 600–1200 мг/сут.

Длительность лечения при системных микозах 6 мес и более, при паракокцидиоидозе — 3–12 мес.

Хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз — интравагинально по 400 мг/сут (одна свеча) в течение 3–5 дней.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, головокружение, сонливость, парестезии.

Со стороны органов ЖКТ: снижение аппетита, тошнота, рвота, диарея, боль в животе, повышение уровня печеночных трансаминаз в крови, желтуха, гепатит (высокая летальность, риск возрастает при применении более 14 сут).

Со стороны мочеполовой системы: гинекомастия, снижение либидо, импотенция, олигоспермия, нарушение менструального цикла.

Аллергические реакции: крапивница, кожный зуд.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Прочие: фотофобия, алопеция, артралгия, лихорадка, тромбоцитопения; местные реакции — гиперемия и раздражение слизистой оболочки влагалища, зуд влагалища (суппозитории); местное раздражение кожи, жжение, сыпь, контактный дерматит (крем, мазь); раздражение, зуд и жжение кожи, повышенная жирность или сухость волос (шампунь).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке развивается симптоматика сердечно-легочной недостаточности. Лечение — симптоматическая терапия, мониторинг и поддержание витальных функций. Выведение препарата путем гемодиализа маловероятно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Ослабляет эффект амфотерицина В.

Несовместим с терфенадином, астемизолом, алкоголем.

Антациды, холинолитики, H_2-блокаторы значительно снижают абсорбцию.

Рифампицин и изониазид снижают плазменную концентрацию кетоконазола.

Кетоконазол ингибирует микросомальное окисление одновременно назначаемых препаратов и повышает их концентрацию, усиливает токсичность фенитоина.

Снижает стимулирующее действие кортикотропина на надпочечники.

Одновременное назначение пероральных контрацептивов с низким содержанием гормонов вызывает прорывные кровотечения.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Среди противогрибковых препаратов существуют препараты для местного и системного применения; при многих поверхностных микозах используют обе лекарственные формы.

Противогрибковые средства, частично или полностью абсорбируемые из ЖКТ, эффективно предотвращают кандидоз полости рта у онкологических больных по сравнению с неабсорбируемыми препаратами, но эффективность лечения развившегося кандидоза невысока в обеих группах.

Противогрибковые средства для системного применения — относительно токсичные препараты.

Мониторинг: активности аминотрансфераз (до начала и ежемесячно в первые 3–4 мес лечения, при небольших отклонениях — отмена препарата), концентрации креатинина и калия в крови, сердечной деятельности.

В связи с высокой гепатотоксичностью кетоконазола и нарушением им синтеза стероидных гормонов системно назначают итраконазол.

Препарат начинает действовать не сразу, поэтому при тяжелых и быстро прогрессирующих инфекциях его использовать не рекомендовано (следует заменить на итраконазол).

При приеме внутрь в течение 4 нед кетоконазол сопоставим с флуконазолом, итраконазолом и гризеофульвином (в течение 4 нед) по эффективности лечения грибкового поражения стоп (микологическое излечение).

При лечении кетоконазолом (таблетки) возможно головокружение, рекомендуется воздержаться от занятий потенциально опасными видами деятельности.

Крем и мазь нельзя применять в офтальмологической практике (только системное применение). Следует избегать попадания в глаза.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Клонидин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Альфа-адреномиметики.
- Офтальмологические средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- С.02.А.С.01 Клонидин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Стимулирует α_2-адренорецепторы, а также имидазолиновые I_1-рецепторы нейронов ядер солитарного тракта в продолговатом мозге, что приводит к повышению активности блуждающего нерва и угнетению активности сосудодвигательного центра. За счет повышения активности блуждающего нерва снижается частота сердечных сокращений, угнетение сосудодвигательного центра приводит к снижению симпатических влияний на сердце и сосуды (снижается сердечный выброс и расширяются кровеносные сосуды), а также уменьшается секреция ренина (уменьшается образование ангиотензина II). В результате понижается артериальное давление.

Стимуляция пресинаптических α_2-адренорецепторов на окончаниях адренергических волокон приводит к уменьшению секреции норадреналина, следовательно, приводит к снижению артериального давления.

Влияние на ретикулярную формацию головного мозга проявляется седативным действием. Кроме того, клонидин потенцирует действие алкоголя.

Суживает сосуды ресничного тела и уменьшает фильтрацию внутриглазной жидкости, в результате чего снижается внутриглазное давление.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь до 95% абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч и сохраняется в течение 5 ч. Связь с белками плазмы составляет 20–40%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, обнаруживается в грудном молоке.

Метаболизм в печени.

Период полувыведения составляет 12–26 ч. Элиминация почками и с фекалиями.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для купирования гипертензивных кризов и лечения артериальной гипертензии. Используется для уменьшения проявлений абстинентного синдрома при опиоидной наркотической зависимости. Применяется в офтальмологии при открытоугольной глаукоме при неэффективности β-адреноблокаторов.

МКБ-10

- VII.H40–H42.H40.1 Первичная открытоугольная глаукома.
- IX.I10–I15.I15 Вторичная гипертензия.
- IX.I10–I15.I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия.
- IX.I10–I15.I15.0 Реноваскулярная гипертензия.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Атриовентрикулярная блокада II и III степени, выраженная синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, выраженные атеросклеротические изменения сосудов головного мозга, облитерирующие заболевания артерий, депрессия, артериальная гипотензия, кардиогенный шок, одновременное применение трициклических антидепрессантов и этанола, индивидуальная непереносимость, детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Недавно перенесенный инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность, гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория С. Противопоказан для постоянного применения при беременности и в период лактации.

В экстренных случаях для купирования гипертонического криза применяется с осторожностью во время беременности и лактации в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает риск для плода и новорожденного.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь во время или после еды по 37,5–75 мкг 3 раза в сутки. Возможно увеличение суточной дозы до 900 мкг.

Внутривенно капельно со скоростью 0,2 мг/кг в минуту, не более 0,5 мг/кг в минуту.

Местно: инстилляции 0,25–0,5% в конъюнктивальный мешок 2–4 раза в сутки.

Высшая суточная доза: 2,4 мг; 0,6 мг — при парентеральном введении.

Высшая разовая доза: 300 мкг, при парентеральном введении — 150 мкг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: сонливость, головная боль, головокружение, ночные кошмары, галлюцинации, парестезии, спутанность сознания.

Дыхательная система: сухость слизистой оболочки носа.

Сердечно-сосудистая система: ортостатическая гипотензия, синусовая брадикардия, синдром Рейно, брадиаритмия, атриовентрикулярная блокада.

Пищеварительная система: боль в слюнных железах, сухость во рту, тошнота, запор, редко — гепатит.

Дерматологические реакции: кожный зуд, редко — алопеция.

Органы чувств: снижение продукции глазной жидкости, нарушение аккомодации.

Репродуктивная система: снижение либидо, эректильная дисфункция, редко — гинекомастия.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Коллапс, нарушения сознания, угнетение дыхания, брадикардия.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает токсичность сердечных гликозидов.

Одновременное применение с любыми гипотензивными препаратами усиливает гипотензивный эффект клонидина.

Антигистаминные средства усиливают гипотензивный эффект.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Трициклические антидепрессанты, нестероидные противовоспалительные средства, нейролептики фенотиазинового ряда, амфетамин, пипофезин, пирлиндол уменьшают антигипертензивный эффект клонидина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При внутривенном болюсном введении клонидина пациент должен находиться в горизонтальном положении и оставаться в нем в течение 1,5–2 ч после введения препарата.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Леводопа

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противопаркинсонические средства.
- Дофаминомиметики.

ATX

- N.04.B.A Допа и допа-производные.
- N.04.B.A.01 Леводопа.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Восполняет дефицит дофамина. Предшественник медиатора дофамина, проникает через гематоэнцефалический барьер и превращается в дофамин в центральной нервной системе.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбируется в желудочно-кишечном тракте в количестве 20–30% принятой дозы. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч. Связывается с белками плазмы на 10–30%.

Метаболизируется под действием катехол-о-метилтрансферазы и допа-декарбоксилазы во всех тканях до дофамина, норэпинефрина, эпинефрина и 3-О-метилдопы.

Период полувыведения составляет 0,6–1,3 ч. Элиминация почками, частично с фекалиями.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для лечения болезни Паркинсона и при синдроме паркинсонизма.

МКБ-10

- VI.G20–G26.G21 Вторичный паркинсонизм.
- VI.G20–G26.G20 Болезнь Паркинсона.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Печеночная недостаточность.
- Феохромоцитома.
- Закрытоугольная глаукома.
- Атравматический острый рабдомиолиз (в том числе в анамнезе).
- Злокачественный нейролептический синдром.
- Индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сердечно-сосудистая и легочная недостаточность, бронхиальная астма, эндокринные заболевания в стадии декомпенсации, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, судороги (в том числе в анамнезе), психозы, открытоугольная глаукома, депрессивные состояния с суицидальными тенденциями.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория С. Во время беременности и в период лактации прием препарата противопоказан.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь независимо от времени приема пищи. Первичная доза 0,25 мг/сут с повышением каждые 2–3 дня до среднесуточной — 3 г.

Высшая суточная доза: 6 г.

Высшая разовая доза: 200 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: головная боль, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации, эйфория, параноидальное мышление, познавательная дисфункция, атаксия, тризм, блефароспазм, бруксизм.

Сердечно-сосудистая система: ортостатическая гипотензия, аритмия, артериальная гипертензия, флебит.

Дыхательная система: диспноэ, боли в грудной клетке.

Система кроветворения: анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения.

Пищеварительная система: сухость, горький привкус, чувство жжения во рту, тошнота, слюнотечение, рвота, икота, дисфагия, диарея, запор, метеоризм, гепатит, развитие язвы двенадцатиперстной кишки.

Органы чувств: окулогирные кризы, диплопия, мидриаз, размытое зрительное восприятие.

Мочевыделительная система: задержка мочи, приапизм, изменение цвета мочи, недержание мочи.

Дерматологические реакции: гиперемия, приливы, гипергидроз, выпадение волос, крапивница.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Противопоказано одновременное применение с неселективными и селективными ингибиторами МАО типов А и В.

Совместим с другими противопаркинсоническими средствами, антидепрессантами (имизин, моклобемид).

Антагонисты дофаминовых рецепторов, фенитоин, папаверин снижают терапевтический эффект леводопы.

Препараты железа рекомендуется принимать с 2–3-часовым интервалом, так как леводопа соединяется с ионами железа, образуя хелатные комплексы.

Совместим с витамином B_6, ибупрофеном, диазепамом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Неэффективен в отношении экстрапирамидных расстройств, вызванных приемом лекарственных средств.

Вызывает сонливость и кратковременные внезапные засыпания. Во время приема препарата пациентам запрещается водить автомобиль и работать с движущимися механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Левотироксин натрия

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны щитовидной железы, их аналоги и антагонисты (включая антитиреоидные средства).

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- H.03.A.A Гормоны щитовидной железы.
- H.03.A.A.01 Левотироксин натрия.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический гормон щитовидной железы левотироксин возмещает дефицит гормонов щитовидной железы. Усиливая потребность в кислороде тканей, стимулирует их рост и дифференцировку, увеличивает уровень базального метаболизма: белков, углеводов, жиров. Малые дозы препарата оказывают анаболический, а большие — катаболический эффект. Усиление энергетических процессов оказывает положительное влияние на функции сердечно-сосудистой и нервной системы, почек и печени.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь натощак до 80% абсорбируется в верхнем отделе тонкой кишки. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6 ч. Связь с белками плазмы составляет 99%.

Терапевтический эффект развивается спустя 3–5 сут после начала приема. Метаболизм в печени, мышцах, почках, тканях головного мозга.

Период полувыведения составляет 6–7 дней. Элиминация почками.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для лечения гипотиреоза, лечения эутериоидного зоба, тиреотоксикоза, а также с целью профилактики рецидива после резекции щитовидной железы.

МКБ-10

- IV.E00–E07.E03.9 Гипотиреоз неуточненный.
- IV.E00–E07.E05.2 Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.
- IV.E00–E07.E05 Тиреотоксикоз [гипертиреоз].
- IV.E00–E07.E06.3 Аутоиммунный тиреоидит.
- II.C73–C75.C73 Злокачественное новообразование щитовидной железы.
- IV.E00–E07.E01.1 Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Острый инфаркт миокарда, миокардит, тиреотоксикоз, болезнь Дюринга (герпетиморфный дерматит).
- Индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный и несахарный диабет, синдром мальабсорбции.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория А. При беременности назначенное лечение должно продолжаться, с корректировкой дозы: в II–III триместре доза повышается на 25% от исходной. При кормлении грудью доза препарата корригируется лечащим врачом.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применение у детей

Недоношенные дети с массой тела менее 2 кг: начальная доза 25 мкг/сут, с постепенным увеличением (за 4–6 нед) до 50 мкг/сут.

Новорожденные: 10 мкг/кг в сутки, с увеличением на 5 мкг/кг каждые 2 нед; средняя доза — 25–37,5 мкг/кг в сутки.

Дети 6–12 мес: 5–6 мкг/кг в сутки.

1–5 лет: 3–5 мкг/кг в сутки.

6–10 лет: 4–5 мкг/кг в сутки.

Старше 10 лет: 2–3 мкг/кг в сутки.

12–18 лет: 50–100 мкг/сут.

Взрослые

Однократно внутрь за 30 мин до завтрака, не разжевывая. Начальная доза 12,5–25 мкг/сут. Постепенное увеличение дозы каждые 1–2 нед до поддерживающей: 75–125 мкг/сут. Прием регулярный, отмена или коррекция дозы проводится на основании лабораторных данных.

Внутривенно или внутримышечно: 50–100 мкг 1 раз в сутки.

Высшая суточная доза: 125 мкг.

Высшая разовая доза: 125 мкг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Возможно развитие краниостеноза у новорожденных и остеопороза у женщин в период менопаузы.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптоматика тиреотоксикоза: тахикардия, тремор пальцев, экзофтальм, снижение массы тела, гипергидроз.

ЛЕЧЕНИЕ

Снижение дозы препарата. В случаях острого отравления показан плазмаферез.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение с салицилатами, дикумаролом, клофибратом, фенитоином, фуросемидом усиливает действие препарата.

Препарат потенцирует действие непрямых антикоагулянтов.

Увеличивает потребность в гипогликемических препаратах, включая инсулин.

Снижает отрицательное дромотропное и инотропное действие сердечных гликозидов.

Одновременное применение с эстрогенами увеличивает количество тироксинсвязывающего глобулина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед назначением препарата необходимо провести обследование на предмет гипофункции коры надпочечников.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Лейпрорелин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.02.A.E Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона.
- L.02.A.E.02 Лейпрорелин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический аналог гонадотропин-рилизинг-гормона, превосходящий по активности естественный гормон. В начале применения лейпрорелина происходит повышение секреции гонадотропных гормонов гипофиза, увеличивает циркуляцию лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов. При систематическом применении лейпрорелина возникают десенситизация рецепторов и уменьшение секреции гонадотропинов и половых гормонов. Этот эффект является обратимым, и после прекращения терапии физиологическая секреция гормонов восстанавливается.

При длительном применении (к 2–4-й неделе лечения) наблюдается полная блокада гонадотропной функции гипофиза (химическая кастрация). При раке простаты высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов вызывает транзиторное повышение концентрации тестостерона и дигидротестостерона, но при длительном лечении концентрация тестостерона в плазме крови снижается до посткастрационной. У женщин в пременопаузе начальное высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов приводит к транзиторному повышению концентрации эстрадиола и эстрона, но затем содержание эстрадиола, эстрона и прогестерона снижается до такового в менопаузе. При этом подавляется функция яичников, уменьшаются размеры матки, инактивируется и атрофируется нормальный и эктопический эндометрий, развивается аменорея. При центральном преждевременном половом созревании начальный выброс гонадотропинов приводит к ускорению полового развития, повышению концентрации эстрадиола и тестостерона как у мальчиков, так и у девочек. Эффекты сохраняются на протяжении всего периода лечения и обратимы после его прекращения.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Неактивен при приеме внутрь. Биодоступность препарата при подкожном и внутримышечном введении сопоставима. Составляет 98% у мужчин и 75% у женщин. Связывание с белками плазмы — 43–49%. Средний объем распределения в равновесном состоянии — 27 л. Системный клиренс — 7,6 л. Терминальный период полувыведения — примерно 3 ч. В малых, но определяемых количествах циркулирует в плазме более 30 дней после последнего введения. Лейпрорелин, являясь пептидом, подвергается метаболической деградации при участии пептидазы до более коротких неактивных пептидов — пентапептида (метаболит I), трипептидов (метаболиты II и III) и дипептида (метаболит IV). Для основного метаболита (M-I) T_{max} составляет 2–6 ч, величина C_{max} соответствует примерно 6% от C_{max} лейпрорелина. Через 1 нед после инъекции средняя концентрация M-I в плазме составляет примерно 20% средней концентрации лейпрорелина. Лейпрорелин и его метаболит M-I выводятся почками.

https://t.me/medicina_free

ПОКАЗАНИЯ

Эндометриоз (для уменьшения болевого синдрома и регрессии внутриматочных патологических изменений). Фибромиома матки (в предоперационный период или в качестве альтернативы хирургического лечения).

Паллиативное лечение рака простаты (в качестве альтернативного средства, когда орхиэктомия или применение эстрогенов не приемлемы для лечения конкретного пациента) в составе комбинированной терапии с бикалутамидом.

МКБ-10

- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- II.D10–D36.D26 Другие доброкачественные новообразования матки.
- IV.E20–E35.E30.1 Преждевременное половое созревание.
- XIV.N80–N98.N80 Эндометриоз.
- XXI.Z40–Z54.Z51.5 Паллиативная помощь.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к аналогам рилизинг-факторов гонадотропинов (бусерелину, гозерелину, лейпрорелину, трипторелину), маточные кровотечения неясного генеза, беременность, лактация. Выполненная хирургическая кастрация. Гормононезависимый рак простаты.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применять при недостаточности функции почек, обусловленной компрессией спинного мозга или сужением мочеиспускательного канала.

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан к применению при беременности и в период лактации.

В период лечения следует применять негормональные средства контрацепции. В случае наступления беременности лечение необходимо прекратить.

Нет данных о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения лейпрорелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Рекомендации по FDA — категория X.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Устанавливают индивидуально, в зависимости от показаний и стадии заболевания, схемы терапии.

Внутримышечно или подкожно, 1 раз в месяц. Место инъекции следует периодически менять. При раке предстательной железы или молочной железы разовая доза — 3,75 мг. Длительность лечения определяется врачом.

При эндометриозе, фибромиомах матки разовая доза — 3,75 мг.

Женщинам репродуктивного возраста первую инъекцию проводят на 3-й день менструации. Продолжительность лечения не более 6 мес.

При приобретенных пороках сердца у детей начальная доза — 0,3 мг/кг (минимум — 7,5 мг) 1 раз в 4 нед.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны эндокринной системы: возможно развитие симптомов, характерных для пациентов со сниженной секрецией эстрогена; после завершения лечения уровень эстрогена постепенно достигает нормальных величин. Индуцированный гипо-

https://t.me/medicina_free

эстрогенный статус приводит к снижению плотности костной ткани в процессе лечения. При 6-месячном курсе лечения данные изменения выражены незначительно. Возможны снижение либидо, импотенция, гинекомастия, атрофия семенных желез.

Со стороны костно-мышечной системы: оссалгии, боль в области плечевых суставов, в нижней части спины, в конечностях, затруднения при ходьбе.

Со стороны мочевыделительной системы: расстройства мочеиспускания (задержка мочи, поллакиурия), гематурия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: изменения на ЭКГ, повышенный кардиоторакальный индекс.

Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: парестезии, глухота, шум в ушах.

Со стороны пищеварительной системы: повышение уровня ферментов печени в плазме крови: лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы; диарея, тошнота, рвота, анорексия.

Дерматологические реакции: сыпь, кожный зуд, дерматит, усиление роста волос на голове.

Прочие: приливы крови к лицу, повышенное потоотделение, чувство сдавления грудной клетки, общее недомогание, потеря массы тела.

Местные реакции: боль, уплотнение и покраснение.

Со стороны половой системы: нарушение фертильности у мужчин и женщин (репродуктивная функция полностью восстанавливается после отмены лейпрорелина), маточное кровотечение, вагинальное отделяемое, аменорея или кровомазанье, транзиторное обострение эндометриоза, вагинит, уменьшение размеров яичек, сухость слизистой оболочки влагалища.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление побочных эффектов.

Лечение: симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Не изучено.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение злокачественных процессов должны проводить специалисты, имеющие опыт эндокринной терапии опухолей.

С осторожностью применять у пациентов пожилого возраста, при недостаточности функции почек, обусловленной компрессией спинного мозга или сужением мочеиспускательного канала, а также у больных с высоким риском появления этих осложнений.

На фоне применения лейпрорелина возможно сохранение менструальной функции.

У пациентов, которые курят и регулярно употребляют алкоголь, при лечении лейпрорелином повышается риск развития остеопороза.

Следует соотносить потенциальный риск и пользу использования лейпрорелина при состояниях, сопровождающихся снижением минеральной плотности костной ткани (в том числе при остеопорозе, хроническом алкоголизме, курении, семейном тяжелом остеопорозе, длительном приеме противосудорожных средств, глюкокортикоидов), недиагностированном маточном кровотечении (применение лейпрорелина может затруднить диагностику), обструкции мочевыводящих путей в анамнезе (необходимо скорректировать до начала лечения), метастатическом поражении позвоночника (возможно развитие компрессии спинного мозга и параличей вследствие обострения болезни в течение первых недель лечения).

https://t.me/medicina_free

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Мониторинг: минеральной плотности костной ткани (при лечении в течение 6 мес, в том числе доброкачественных процессов); при лечении центрального преждевременного полового созревания — скорости роста костей и костного возраста; лучевые исследования: рентгенография левой (или недоминирующей) кисти и запястья, УЗИ органов малого таза, магнитно-резонансная томография головного мозга (до начала и периодически во время лечения), мониторинг концентрации дегидроэпиандростерона, эстрадиола, фолликулостимулирующего гормона, хорионического гонадотропина человека, гидроксипрогестерона, лютропина, пролактина, тестостерона (до начала лечения с целью определения ответа на применение гонадотропинов), теста стимуляции рилизинг-факторами гонадотропинов, беременности (при начале лечения не во время менструации или при нерегулярном менструальном цикле); при лечении эндометриоза — беременности (при начале лечения не в 1-й день менструального цикла, при нерегулярном менструальном цикле или изменении интервалов введения), при лечении рака простаты — активности щелочной фосфатазы, концентрации простатического специфического антигена и тестостерона в плазме крови (периодически во время лечения), остеосцинтиграфия (при раке простаты и риске метастазирования в позвоночник), лучевые исследования (внутривенная урография, компьютерная томография, УЗИ с целью диагностики обструктивной уропатии при раке простаты).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Летрозол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

АТХ

- L.02.B.G.04 Летрозол.
- L.02.B.G Ингибиторы ферментов.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противоопухолевое средство. Является нестероидным ингибитором ароматазы — фермента, при участии которого происходит синтез эстрогенов у женщин в постменопаузальном периоде. Ароматаза способствует превращению андрогенов, синтезирующихся в надпочечниках (в первую очередь андростендиона и тестостерона), в эстрон и эстрадиол. Торможение активности ароматазы реализуется путем конкурентного связывания с субъединицей этого фермента — гемом цитохрома P450, что приводит к снижению биосинтеза эстрогенов во всех тканях, в том числе в тканях эстрогензависимых опухолей.

Отсутствие гестагенной, андрогенной и эстрогенной активности, не влияет на секрецию эндогенных глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция быстрая и полная (независимо от приема пищи) и составляет около 99%. Ежедневный прием пациентками в постменопаузе в дозе 0,1–5 мг/сут приводит к снижению концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата в плазме на 75–95%, сохраняющемуся на протяжении лечения. При длительном лечении кумуляция не отмечена. Фармакокинетика при длительном приеме нелинейная. Стационарная концентрация вещества в плазме крови в 1,5–2 раза выше таковой после однократного приема. Период полувыведения — 48 ч. Элиминация преимущественно почками (около 90%, из них 6% в виде неизмененного вещества, 75% в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой, 9% в виде двух неопределенных метаболитов) и кишечником. При почечной и печеночной недостаточности фармакокинетические параметры не изменяются. Удаляется при гемодиализе.

ПОКАЗАНИЯ

Распространенный рак молочной железы, преимущественно у женщин в постменопаузе, в том числе при резистентности к терапии антиэстрогенами.

МКБ-10

- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, беременность, кормление грудью, период пременопаузы, детский возраст.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Тяжелая печеночная и почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 10 мл/мин).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности и в период лактации.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Во время терапии летрозолом, учитывая потенциальную возможность наступления беременности, женщинам в перименопаузальном и раннем постменопаузальном периоде следует использовать надежные способы контрацепции до установления стабильного постменопаузального гормонального уровня.

При наступлении беременности во время лечения препаратом необходимо информировать пациентку о потенциальном риске для плода и возможности выкидыша. В опытах *in vivo* препарат показал эмбрио- и фетотоксичность, тератогенные эффекты.

Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения летрозолом кормление грудью рекомендовано прекратить.

Рекомендации по FDA — категория D.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, независимо от приема пищи.

Рекомендуемая доза препарата составляет 2,5 мг 1 раз в сутки, ежедневно, длительно. В качестве продленной адъювантной терапии лечение может продолжаться 5 лет (не дольше). При появлении признаков прогрессирования заболевания прием препарата следует прекратить.

У пациенток пожилого возраста коррекция дозы летрозола не требуется.

При печеночной или почечной (клиренс креатинина ≥10 мл/мин) недостаточности коррекции дозы препарата не требуется. Тем не менее при тяжелой печеночной недостаточности (степень тяжести — С по шкале Чайлд–Пью) пациентки должны находиться под постоянным наблюдением.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны ЖКТ: тошнота, анорексия, запор, диарея, рвота, боли или дискомфорт в животе.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, выпотной плеврит, кашель.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, ишемия миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболии.

Дерматологические: алопеция.

Гиперчувствительность: кожные высыпания, зуд.

Со стороны репродуктивной системы: маточные кровотечения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Описаны случаи приема больших доз летрозола (до 62,5 мг), но побочные эффекты и передозировка не зарегистрированы.

Специфического антидота нет.

Лечение симптоматическое: промывание желудка, контроль жизненно важных функций организма.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Тамоксифен — снижение концентрации летрозола в крови на 38% без влияния на его эффективность.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечением должны руководить специалисты, имеющие опыт проведения эндокринной терапии злокачественных опухолей. Перед началом лечения женщины должны пройти тщательное гинекологическое обследование (следует исключить беременность).

https://t.me/medicina_free

Мониторинг активности трансаминаз, γ-глутамил-транспептидазы и концентрации билирубина в крови (периодически во время лечения; повышение может быть признаком метастазирования в печень).

При невыраженном или умеренном нарушении функции печени коррекция дозы летрозола не требуется.

При нарушении функций почек с клиренсом креатинина менее 10 мл/мин коррекция дозы летрозола не требуется.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Медроксипрогестерон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.
- Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.
- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.02.A.B.02 Медроксипрогестерон.
- L.02.A.B Прогестагены.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Фармакологическое действие — прогестагенное, контрацептивное, противоопухолевое.

Ингибирует секрецию гонадотропинов гипофизом, предотвращает созревание фолликула и овуляцию, способствует истончению эндометрия. В высоких дозах при нормальном содержании эстрогенов вызывает трансформацию пролиферативного эндометрия в секреторный. Возможно проявление андрогенного и анаболического эффектов.

При приеме в целях контрацепции снижает риск возникновения воспалительных заболеваний половых органов, кандидозного вульвовагинита. С учетом высокой контрацептивной эффективности и особенностей влияния на гормонально-зависимые органы, применение у женщин позднего репродуктивного и более старшего возраста предпочтительно, особенно при наличии гиперпластических процессов эндометрия, миомы матки, эндометриоза. У большинства женщин с гиперпластическими процессами эндометрия наблюдается их частичный или полный регресс. Эффективность при раке молочной железы зависит от концентраций рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухолевой ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывание с белками плазмы составляет 90–95%, период полувыведения — 30 ч. Метаболизируется в печени. Выводится преимущественно почками в виде метаболита.

ПОКАЗАНИЯ

Контрацепция, особенно у женщин позднего репродуктивного возраста; неоперабельные, рецидивирующие и метастатические карциномы эндометрия и почки (дополнительная паллиативная терапия), гормонально-зависимые формы рецидивирующего рака молочной железы у женщин в постменопаузе.

Внутрь — вторичная аменорея, дисфункциональные маточные кровотечения, предменструальный синдром, вазомоторные симптомы в период менопаузы, эндометриоз, диагностика первичной и вторичной аменореи, профилактика и лечение остеопороза в постменопаузальном периоде (в сочетании с эстрогенами и препаратами кальция), предупреждение изменений эндометрия при проведении заместительной терапии эстрогенами в постменопаузе.

МКБ-10

- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C51–C58 Злокачественные новообразования женских половых органов.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- II.C51–C58.C54 Злокачественное новообразование тела матки.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- XIV.N80–N98.N80 Эндометриоз.
- XIV.N80–N98.N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации.
- XIV.N80–N98.N93 Другие аномальные кровотечения из матки и влагалища.
- XIV.N80–N98.N94.3 Синдром предменструального напряжения.
- XIV.N80–N98.N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.
- XXI.Z30–Z39.Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тромбофлебит, тромбоэмболический синдром или инсульт в анамнезе, заболевания печени, вагинальное кровотечение неуточненной этиологии, беременность, кормление грудью (прекращают).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С особой осторожностью медроксипрогестерон следует применять у пациентов с тромбофлебитом, тромбоэмболическими осложнениями, тяжелыми нарушениями функции печени, гиперкальциемией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности. Не влияет на лактацию. Выделяется с грудным молоком в незначительном количестве. Негативное влияние парентерального применения кормящей матерью медроксипрогестерона на ребенка до достижения им пубертатного периода не зафиксировано. Возможно снижение минеральной плотности костной ткани у матери. Следует соотносить потенциальный риск и пользу.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутримышечно, в качестве контрацептива и для снятия вазомоторных симптомов в период менопаузы — 150 мг 1 раз в 3 мес; при эндометриозе — по 50 мг 1 раз в неделю или 100 мг 1 раз в 2 нед курсом не менее 6 мес.

Внутривенно, при раке эндометрия или почек — 400–1000 мг еженедельно, при достижении клинического улучшения — 400 мг 1 раз в месяц.

Внутрь, при раке эндометрия или почек — 200–600 мг/сут, при раке молочной железы — 400–1200 мг/сут. Для профилактики и лечения остеопороза в постменопаузе — с 12–15-го по 25-й день месяца по 5–10 мг 1 раз в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нарушения менструального цикла, тромбоэмболия, бессонница, раздражительность, сонливость, ощущение усталости, слабость, депрессия, головокружение, головная боль, отеки, тошнота, боли и дискомфорт в области живота, болезненность молочных желез, галакторея, эрозии шейки матки, гирсутизм, алопеция, лихорадка, изменение массы тела, лунообразное лицо, остеопороз, крапивница, зуд, угревая сыпь, анафилаксия и анафилактоидные реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При сочетании с аминоглутетимидом возможно уменьшение концентрации медроксипрогестерона в плазме крови.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При одновременном применении с препаратами, вызывающими индукцию микросомальных ферментов печени (карбамазепин, гризеофульвин, фенобарбитал, фенитоин), возможно ослабление контрацептивного действия медроксипрогестерона.

Возможно изменение эффективности гипогликемических препаратов.

Возможны угнетение метаболизма циклоспорина, повышение его концентрации в плазме крови и повышение риска токсичности.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При приеме медроксипрогестерона возможно изменение результатов ряда лабораторных тестов (в том числе функциональных печеночных проб) — снижение уровня стероидов в плазме крови и моче (прогестерон, эстрадиол, прегнандиол, тестостерон, кортизол), гонадотропинов, глобулина, связывающего половые гормоны, T_3, повышение содержания протромбина, факторов VII, VIII, IX, X.

Перед применением медроксипрогестерона для лечения гинекологических заболеваний и контрацепции необходимо исключить наличие у пациентки опухоли половых органов или молочных желез.

При проведении патогистологического исследования определенных органов и тканей необходимо предупредить гистолога о предыдущем лечении прогестагенами. На фоне применения медроксипрогестерона возможны изменения результатов следующих исследований: определение содержания гонадотропинов, прогестерона, кортизола, тестостерона (у мужчин), эстрогенов (у женщин) в плазме крови; прегнандиола в моче; пробы с сахарной нагрузкой; теста с метапироном.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Мелатонин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Снотворные средства.

АТХ

- N.05.C.H.01 Мелатонин.
- N.05.C.H Агонисты мелатониновых рецепторов.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Гормон шишковидной железы (эпифиз), метаболит серотонина; связывание с мелатониновыми 1_A-рецепторами: ингибирование аденилатциклазы и активация фосфолипазы С, приводящее к увеличению концентрации γ-аминомасляной кислоты и серотонина в среднем мозге и гипоталамусе, увеличение активности пиридоксалькиназы — фермента, участвующего в синтезе γ-аминомасляной кислоты, серотонина и допамина. Секретируется организмом человека ночью, влияя на сон.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция вариабельная. Биотрансформация в печени, период полувыведения составляет 35–50 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Нарушения сна, утомляемость, депрессивный синдром, десинхроноз.

МКБ-10

- V.F50–F59.F51.0 Бессонница неорганической этиологии.
- VI.G40–G47.G47.0 Нарушения засыпания и поддержания сна [бессонница].
- XVIII.R50–R69.R53 Недомогание и утомляемость.
- XXI.Z70–Z76.Z73.6 Ограничения деятельности, вызванные снижением или утратой трудоспособности.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Хроническая почечная недостаточность, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, лимфогрануломатоз, лейкоз, лимфома, миелома, эпилепсия, сахарный диабет, беременность и грудное вскармливание.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Нет данных.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория рекомендаций FDA не определена. Препарат обладает слабым контрацептивным эффектом, о чем должны быть проинформированы пациентки, желающие забеременеть. Противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Назначают внутрь по 1–5 мг 1 раз в сутки за 30–40 мин до сна.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Нервная система: головная боль.
Пищеварительная система: тошнота, рвота, диарея.
Аллергические реакции.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке происходит усиление побочных эффектов, проводят промывание желудка, симптоматическую терапию.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном использовании взаимно усиливает эффекты препаратов, угнетающих ЦНС и β-адреноблокаторов. Несовместим с ингибиторами МАО, глюкокортикоидами, циклоспорином.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Не рекомендуется сочетать с нестероидными противовоспалительными средствами, препаратами, угнетающими ЦНС и β-адреноблокаторами. Не следует применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

У препарата имеется слабое контрацептивное действие.

Рекомендуется избегать яркого освещения во время лечения.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Метформин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гипогликемические синтетические и другие средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.
- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- А.10.В.А.02 Метформин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает абсорбцию глюкозы из кишечника и усиливает ее периферическую утилизацию, повышая чувствительность тканей к инсулину, тормозит глюконеогенез в печени за счет ингибирования активности фермента аденозинмонофосфаткиназы и последующим угнетением ключевых ферментов гликонеогенеза. В меньшей степени влияет на гликогенолиз. Увеличивает депонирование глюкозы в скелетных мышцах. Снижает уровень липопротеидов низкой плотности и триглицеридов в плазме крови. Не вызывает гипогликемических реакций, не влияет на секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы. За счет подавления ингибитора активатора тканевого плазминогена оказывает фибринолитическое действие. Стабилизирует или снижает массу тела.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь до 50–60% абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5 ч. Не связывается с белками плазмы.

Накапливается в мышечной ткани, слюнных железах, почках и печени.

Период полувыведения составляет 6 ч. Элиминация почками в неизмененном виде.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для лечения инсулиннезависимого сахарного диабета 2-го типа.

МКБ-10

- IV.E10–E14.E11 Инсулиннезависимый сахарный диабет.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 1-го типа (инсулинзависимый), кома, кетоацидоз, индивидуальная непереносимость, детский возраст до 10 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сопутствующие заболевания эндокринной системы, воздействующие на углеводный обмен: аденогипофизарная и адренокортикальная недостаточность, дисфункция щитовидной железы.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория B. Противопоказан по время беременности и в период лактации.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Взрослые

Внутрь по 1 г (2 таблетки) во время или после еды 2 раза в сутки в первые 3 дня, затем по 1 г 3 раза в сутки. Через 15 дней доза понижается до 1–2 г/сут.

Высшая суточная доза: 3 г.

Максимальная разовая доза: 2 г.

Дети 10–18 лет

По 500 мг/сут. Максимальная доза: 2 г/сут за 2–3 приема.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: бессонница, парестезии, эмоциональная лабильность.

Сердечно-сосудистая система: тахикардия.

Пищеварительная система: потеря аппетита, запор, иногда — обострение геморроя.

Мышечная система: симптомы лактоацидоза — судороги икроножных мышц.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Развитие гипогликемии.

Лечение: сахар внутрь, при потере сознания — внутривенное введение 40% раствора декстрозы.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Повышают концентрацию препарата в плазме крови ингибиторы изофермента 3A4 цитохрома P450: кетоконазол, циклоспорин, эритромицин.

Снижается контроль уровня гликемии при одновременном применении препарата с тиазидными диуретиками, блокаторами медленных кальциевых каналов, препаратами лития, глюкокортикоидами, изониазидом, симпатомиметиками, никотиновой кислотой, фенитоином, фенотиазинами, тиреоидными гормонами.

При одновременном применении с фуросемидом необходимо снижение дозы препарата.

Употребление алкоголя (особенно натощак) во время лечения способствует повышению концентрации молочной кислоты в плазме крови и увеличению риска гипогликемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время беременности и в период лактации производятся отмена препарата, лечение сахарного диабета продолжается инъекциями инсулина.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Налоксон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Детоксицирующие средства, включая антидоты.
- Опиоидные ненаркотические анальгетики и опиоидные антагонисты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- V.03.A.B.15 Naloxone.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Конкурентный антагонизм. Блокирует μ-, δ- и κ-рецепторы, поэтому устраняет как аналгезирующее действие наркотических анальгетиков, так и вызываемые ими эйфорию, угнетение дыхания и другие эффекты.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связь с белками плазмы слабая. Проходит через плаценту и гематоэнцефалический барьер. Биотрансформация в печени. Элиминация почками (70% за 72 ч). Период полувыведения 64 мин.

ПОКАЗАНИЯ

Острое отравление наркотическими анальгетиками: полными (морфин, промедол, фентанил) и частичными (бупренорфин) агонистами и агонистами-антагонистами (пентазоцин, буторфанол, налбуфин и др.); прекращение действия наркотических анальгетиков; восстановление дыхания у новорожденных после введения роженице опиоидных анальгетиков; диагностика опиоидной зависимости.

МКБ-10

- XIX.T80–T88.T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.
- XIX.T79.T79.4 Травматический шок.
- XVIII.R50–R69.R57.9 Шок неуточненный.
- XVIII.R50–R69.R57.8 Другие виды шока.
- XVIII.R50–R69.R57 Шок, не классифицированный в других рубриках.
- XIX.T36–T50.T42.3 Отравление барбитуратами.
- XIX.T51–T65.T51 Токсические действие алкоголя.
- V.F10–F19.F11 Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов.
- XIX.T36–T50.T40 Отравление наркотиками и психодислептиками [галлюциногенами].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, беременность, грудное вскармливание.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Почечная, печеночная недостаточность, сердечная недостаточность, пожилой возраст, детский возраст до 18 лет.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория B.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Применение противопоказано при беременности. Проникает в грудное молоко, на время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно медленно (в течение 2–3 мин), внутримышечно или подкожно.

При отравлении опиоидными анальгетиками: начальная доза — 0,4 мг, при необходимости повторно с интервалами 3–5 мин до появления сознания и восстановления спонтанного дыхания, максимальная доза — 10 мг; детям (начальная доза) — 0,005–0,01 мг/кг.

Для ускорения выхода из хирургического наркоза: 0,1–0,2 мг (1,5–3 мкг/кг) каждые 2–3 мин до появления адекватной легочной вентиляции и пробуждения больного; детям — 0,001–0,002 мг/кг внутривенно, при отсутствии эффекта — повторно до 0,1 мг/кг каждые 2 мин до появления спонтанного дыхания и восстановления сознания. При невозможности внутривенной инъекции вводят внутримышечно или подкожно дробными дозами; у новорожденных в начальной дозе — 0,01 мг/кг.

При депрессии дыхания у новорожденных, вызванной введением наркотических анальгетиков во время родов: 0,1 мг/кг внутримышечно, подкожно или внутривенно, впоследствии возможно профилактическое введение в дозе 0,2 мг (0,06 мг/кг) внутримышечно.

С целью диагностики опиоидной наркомании: 0,8 мг внутривенно.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- *Со стороны нервной системы и органов чувств*: дрожь, судороги.
- *Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови* (кроветворение, гемостаз): гипертензия, тахикардия, остановка сердца.
- *Со стороны органов ЖКТ*: тошнота, рвота.
- *Другие*: усиление потоотделения.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не описана.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Под влиянием налоксона возможно уменьшение антигипертензивного действия клофелина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

С осторожностью применяют у пациентов, получивших высокую дозу опиоидного анальгетика, страдающих физической опиоидной зависимостью, а также у новорожденных от матерей с указанной патологией.

При применении налоксона необходим постоянный контроль врача.

Налоксон неэффективен при дыхательной депрессии, вызванной неопиоидными препаратами.

Налоксон можно использовать в качестве средства для дифференциальной диагностики отравления опиоидными анальгетиками. Возможно применение налоксона при передозировке так называемыми частичными антагонистами опиоидных рецепторов (пентазоцин и налбуфин).

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Натрия хлорид

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Регуляторы водно-электролитного баланса и КОС.
- Вспомогательные вещества, реактивы и полупродукты.
- Антиконгестанты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- B.05.C.B.01 Натрия хлорид.
- B.05.X.A.03 Натрия хлорид.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Натрия хлорид поддерживает соответствующее осмотическое давление плазмы крови и внеклеточной жидкости. Увеличивает объем циркулирующей крови, нормализует водно-электролитный состав крови, оказывает дезинтоксикационный эффект.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Ионы натрия проникают через плацентарный барьер и в грудное молоко. Экскрецию осуществляют почки (ионы калия — в дистальных канальцах в обмен на ионы натрия или водорода), небольшое количество выводится с потом.

ПОКАЗАНИЯ

Шок, термическая травма, острая кровопотеря, острая кишечная инфекция, дегидратация. Коррекция водного и солевого баланса при остром разлитом перитоните, кишечной непроходимости. Декомпенсация электролитных нарушений у больных с кишечными свищами.

МКБ-10

- I.A00–A09.A00.9 Холера неуточненная.
- IV.E70–E90.E86 Уменьшение объема жидкости.
- IV.E70–E90.E87.1 Гипоосмолярность и гипонатриемия.
- XI.K20–K31.K30 Диспепсия.
- XI.K50–K52.K52.1 Токсический гастроэнтерит и колит.
- XI.K55–K63.K56.6 Другая и неуточненная кишечная непроходимость.
- XI.K90–K93.K92.2 Желудочно-кишечное кровотечение неуточненное.
- XVIII.R10–R19.R11 Тошнота и рвота.
- XVIII.R50–R69.R58 Кровотечение, не классифицированное в других рубриках.
- XIX.T20–T32.T30 Термические и химические ожоги неуточненной локализации.
- XIX.T51–T65.T57.8 Токсическое действие других уточненных неорганических веществ.
- XIX.T79.T79.3 Посттравматическая раневая инфекция, не классифицированная в других рубриках.
- XXI.Z100.Z100* КЛАСС XXII Хирургическая практика.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, гипернатриемия, гиперхлоремия; ацидоз, хроническая сердечная недостаточность, отек мозга, отек легких; хроническая почечная недостаточность, сопутствующее лечение глюкокортикоидами.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью при гипертензии, сердечной недостаточности, периферических отеках или отеке легких, почечной недостаточности, преэклампсии и других состояниях, связанных с задержкой ионов натрия.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория рекомендаций FDA не определена. Препарат не рекомендован при беременности и в период грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечебный плазмаферез — раствор вводят в двойном объеме по сравнению с удаленной плазмой (1,2–2,4 л), при выраженной гиповолемии вместе с коллоидными растворами. Максимальный объем вводимого раствора — 3 л/сут.

Внутривенно капельно (по 60–80 капель в минуту) или струйно; суточная доза 5–20 мл/кг (до 30–50 мл/кг). Курс лечения 3–5 дней. При шоковой дегидратации следует начинать с введения дозы 20–30 мл/кг. Курс лечения 3–5 дней.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Аллергические реакции, гипергидратация, гипокалиемия.

Побочные эффекты связаны с электролитным дисбалансом вследствие избытка натрия или с эффектами собственно ионов натрия и хлора, накоплением внеклеточной жидкости для сохранения нормальной осмолярности плазмы: гипернатриемия (жажда, уменьшение слюноотделения и слезообразования, лихорадка, потливость, тахикардия, гипо- или гипертензия, головная боль, головокружение, беспокойство, раздражительность, слабость, мышечные подергивания или ригидность; дегидратация мозга, сонливость, спутанность сознания и судороги, кома, дыхательная недостаточность, смерть), риск развития отека легких и периферических отеков; риск потери бикарбоната с последующим ацидифицирующим эффектом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При передозировке развивается отек сосочков зрительного нерва, отек мозга, судороги, гипертермия. Токсическая доза натрия хлорида 100–150 г.

ЛЕЧЕНИЕ

Промывание желудка, симптоматическая поддерживающая терапия, гемодиализ.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Нестероидные противовоспалительные средства, андрогены, эстрогены, анаболические гормоны, кортикотропин, минералокортикоиды, вазодилататоры или ганглиоблокаторы приводят к усилению задержки Na^+.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нет данных.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Октреотид

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.
- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- H.01.C.B.02 Октреотид.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический аналог соматостатина с более длительным эффектом. Препарат угнетает секрецию *соматотропного* и *тиреотропного гормона*. Снижает секреторную деятельность поджелудочной железы, секрецию гастрина, холецистокинина, соляной кислоты, секретина, вазоинтестинального пептида, пищеварительных ферментов и других биологически активных веществ.

Угнетение секреции гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора-1 — эффект при акромегалии. Угнетение секреции серотонина и гастроэнтеропанкреатических пептидов (гастрин, мотилин и секретин), замедление эвакуации кишечного содержимого — перед операцией на поджелудочной железе угнетение продукции панкреатической жидкости, снижение риска послеоперационных осложнений. Прямое влияние на кишечные сосуды, снижение кровотока — эффект при кровоточащих желудочно-пищеводных варикозных узлах. Блокада приливов, обусловленных карциноидным синдромом.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция быстрая и полная из места инъекции. Связь с белками плазмы у больных акромегалией умеренная (41%), у остальных пациентов — высокая (65% с липопротеинами, в меньшей степени с альбуминами). При подкожном введении период полувыведения составляет 100 мин, при внутривенном введении выведение препарата проходит в две фазы, первый период полувыведения составляет 10 мин, второй — 90 мин (у пожилых пациентов может быть повышен). T_{Cmax} 30 мин. C_{max} 5,2 нг/мл. Элиминация почками (32%).

ПОКАЗАНИЯ

Акромегалия — для контроля основных проявлений заболевания и снижения уровня гормона роста и инсулиноподобного ростового фактора-1 в плазме в тех случаях, когда отсутствует достаточный эффект от хирургического лечения или лучевой терапии. Октреотид показан также для лечения больных акромегалией, отказавшихся от операции или имеющих противопоказания к ней, а также для краткосрочного лечения в промежутках между курсами лучевой терапии до тех пор, пока полностью не разовьется ее эффект.

Секретирующие опухоли гастроэнтеропанкреатической системы: ВИПомы; глюкагономы; гастриномы/синдром Золлингера–Эллисона — обычно в комбинации с ингибиторами протонной помпы и блокаторами гистаминовых H_2-рецепторов; инсулиномы (для контроля гипогликемии в предоперационном периоде, а также для поддерживающей терапии); соматолибериномы (опухоли, характеризующиеся гиперпродукцией рилизинг-фактора гормона роста).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Карциноидные опухоли с наличием карциноидного синдрома.

Диарея у больных СПИДом.

Профилактика осложнений после операций на поджелудочной железе.

Остановка кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и желудка при циррозе печени.

Октреотид применяют в комбинации со специфическими лечебными мероприятиями, например эндоскопической склерозирующей терапией.

МКБ-10

- I.B20–B24.B20 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ], проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- II.C15–C26.C25 Злокачественное новообразование поджелудочной железы.
- II.C15–C26.C26 Злокачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения.
- II.C73–C75.C75.1 Злокачественное новообразование гипофиза.
- II.D00–D09.D01 Карцинома *in situ* других и неуточненных органов пищеварения.
- II.D10–D36.D13 Доброкачественное новообразование других и неточно обозначенных органов пищеварения.
- II.D37–D48.D44.3 Новообразование гипофиза.
- IV.E15–E16.E16.1 Другие формы гипогликемии.
- IV.E15–E16.E16.3 Увеличенная секреция глюкагона.
- IV.E15–E16.E16.8 Другие уточненные нарушения внутренней секреции поджелудочной железы.
- IV.E20–E35.E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм.
- IV.E20–E35.E34.0 Карциноидный синдром.
- IX.I80–I89.I85.0 Варикозное расширение вен пищевода с кровотечением.
- XI.K55–K63.K59.1 Функциональная диарея.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность. Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сахарный диабет, холелитиаз.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория B. Препарат следует использовать при беременности только в случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, попадает ли препарат в грудное молоко, поэтому при применении препарата в период лактации следует отказаться от грудного вскармливания.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования индивидуальный, применяют подкожно, внутривенно капельно, внутримышечно.

При акромегалии — подкожно, в дозе 300 мкг с интервалами 8 или 12 ч. Данная доза применяется в случае неэффективности начальной терапии (раствор для внутривенного и подкожного введения, 50–100 мкг с интервалами 8 или 12 ч). Не следует превышать максимальную дозу, составляющую 1500 мкг/сут.

При опухолях гастроэнтеропанкреатической эндокринной системы — подкожно, в дозе 300 мкг 1–2 раза в сутки. Данная доза применяется в случае неэффективности начальной терапии (раствор для внутривенного и подкожного введения, 50 мкг 1–2 раза в сутки с постепенным повышением до 100–200 мкг 3 раза в сутки). В исклю-

https://t.me/medicina_free

чительных случаях допускается назначение пациенту дозы, превышающей 600 мкг/сут, дозу препарата можно постепенно увеличить до 300–600 мкг 3 раза в сутки.

При кровотечении из варикозно расширенных вен пищевода и желудка — внутривенно капельно, со скоростью 25 мкг/ч в течение 5 дней.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны ЖКТ и поджелудочной железы: возможны — анорексия, тошнота, рвота, спастические боли в животе, ощущение вздутия живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея, стеаторея, изменение цвета стула. Хотя выделение жира с калом может возрастать, нет указаний на то, что длительное лечение октреотидом может приводить к развитию нарушений всасывания (мальабсорбция). В редких случаях могут отмечаться явления, напоминающие острую кишечную непроходимость. Известны отдельные случаи острого гепатита без холестаза, гипербилирубинемия в сочетании с увеличением активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и в меньшей степени — других трансаминаз.

Длительное использование октреотида может приводить к образованию камней в желчном пузыре.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: в отдельных случаях — аритмия, брадикардия.

Со стороны эндокринной системы: очень часто — гипергликемия; часто — гипотиреоз/нарушения функции щитовидной железы (снижение уровней тиреотропного гормона, общего и свободного тироксина); гипогликемия, нарушение толерантности к глюкозе.

Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — головокружение.

Дерматологические реакции: часто — зуд, сыпь, выпадение волос, крапивница.

Со стороны дыхательной системы: часто — одышка.

Общие нарушения и реакции в месте введения: очень часто — боль в месте инъекции; нечасто — дегидратация.

Со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, аллергические реакции/гиперчувствительность.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Усиление побочных эффектов, приливы к лицу, аритмии, снижение артериального давления, брадикардия, головокружения, внезапная остановка сердца, гипоксия головного мозга, панкреатит, жировое перерождение печени, диарея, слабость, заторможенность, снижение массы тела, гепатомегалия и лактатный ацидоз.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном приеме с инсулином возможно усиление гипогликемического действия.

Уменьшает всасывание циклоспорина, замедляет всасывание циметидина. Необходима коррекция режима дозирования одновременно применяемых диуретиков, β-адреноблокаторов, блокаторов «медленных» кальциевых каналов, пероральных гипогликемических препаратов, глюкагона.

Сочетанное применение октреотида и бромокриптина увеличивает биодоступность бромокриптина.

Уменьшает метаболизм веществ, метаболизирующихся с участием ферментов системы цитохрома P450 (может быть обусловлено подавлением гормона роста). Поскольку нельзя исключить подобные эффекты октреотида, следует соблюдать осторожность при назначении препаратов, метаболизирующихся системой цито-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

хрома P450 и имеющих узкий диапазон терапевтических концентраций (например, хинидин, терфенадин).

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препарат не обладает противоопухолевой активностью. Перед лечением и во время него необходим контроль состояния желчного пузыря, контроль концентрации глюкозы в крови.

При опухолях гипофиза, секретирующих гормон роста, необходимо тщательное наблюдение за больными, получающими октреотид, так как возможно увеличение размеров опухолей с развитием такого серьезного осложнения, как сужение полей зрения. В этих случаях следует рассмотреть необходимость применения других методов лечения.

Поскольку снижение уровня гормона роста и нормализация уровня инсулиноподобного ростового фактора-1 на фоне терапии октреотидом может привести к восстановлению способности к деторождению у женщин с акромегалией, при применении препарата пациентки детородного возраста должны использовать надежные способы контрацепции.

При назначении октреотида в течение длительного периода времени необходимо контролировать функцию щитовидной железы.

В случае развития брадикардии на фоне применения октреотида, при необходимости возможно снизить дозы β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов или препаратов, влияющих на водно-электролитный баланс.

У некоторых пациентов октреотид может изменять абсорбцию жиров в кишечнике.

На фоне применения октреотида отмечалось снижение содержания кобаламина (витамин B_{12}) и отклонения от нормы показателей теста всасывания кобаламина (тест Шиллинга). При применении октреотида у пациентов с дефицитом витамина B_{12} в анамнезе рекомендуется контролировать содержание кобаламина в организме.

Рекомендации по ведению больных во время лечения препаратом в отношении образования камней желчного пузыря:

- до назначения октреотида больные должны пройти исходное ультразвуковое исследование желчного пузыря;
- во время лечения препаратом следует проводить повторные ультразвуковые исследования желчного пузыря, предпочтительно с интервалами 6–12 мес;
- если камни желчного пузыря обнаружены еще до начала лечения, необходимо оценить потенциальные преимущества терапии октреотидом по сравнению с возможным риском, связанным с их наличием. Данных о каком-либо отрицательном влиянии октреотида на течение или прогноз уже имеющейся желчнокаменной болезни нет.

Ведение больных, у которых камни желчного пузыря образуются в процессе лечения препаратом:

- бессимптомные камни желчного пузыря. Применение октреотида можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае нет необходимости предпринимать что-либо, кроме продолжения наблюдения, при необходимости сделав его более частым;
- камни желчного пузыря с клинической картиной. Применение октреотида можно прекратить или продолжить — в соответствии с оценкой соотношения польза/риск. В любом случае больного следует лечить так же, как и в других случаях желчнокаменной болезни с клиническими проявлениями. Медикаментозное лечение включает применение комбинаций препаратов желчных кислот (например, хенодезоксихолевая кислота в дозе 7,5 мг/кг в сутки в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой в той же дозе) под ультразвуковым контролем — до полного исчезновения камней.

https://t.me/medicina_free

При лечении эндокринных опухолей ЖКТ и поджелудочной железы октреотидом в редких случаях может наступить внезапный рецидив симптомов заболевания. У больных с инсулиномами на фоне лечения октреотидом может отмечаться увеличение выраженности и продолжительности гипогликемии (это связано с более выраженным подавляющим влиянием на секрецию гормона роста и глюкагона, чем на секрецию инсулина, а также с меньшей длительностью ингибирующего воздействия на секрецию инсулина). Следует обеспечить тщательное регулярное наблюдение за этими больными как в начале лечения препаратом, так и при каждом изменении дозы препарата.

Существенные колебания концентрации глюкозы в крови можно попытаться снизить путем более частого введения октреотида в меньших дозах. У больных сахарным диабетом 1-го типа октреотид может снижать потребность в инсулине. У больных без сахарного диабета и с сахарным диабетом 2-го типа при частично сохранной секреции инсулина введение октреотида может приводить к постпрандиальной гипергликемии. При применении октреотида у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и противодиабетическую терапию.

Поскольку после кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка повышен риск развития сахарного диабета 1-го типа, а у больных, страдающих сахарным диабетом, также возможны изменения потребности в инсулине, в этих случаях необходим систематический контроль концентрации глюкозы в крови.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Некоторые побочные эффекты октреотида могут отрицательно влиять на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами, требующими повышенной концентрации внимания, точности и скорости психомоторных реакций. В этой связи рекомендуется при появлении соответствующих симптомов соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Пэгвисомант

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.

АТХ

- H.01 Гормоны гипоталамуса и гипофиза и их аналоги.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Селективно связывает рецепторы соматотропина, конкурентно блокирует связывание естественного гормона роста. Тем самым препятствует продукции инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), который способствует эффектам соматотропных гормонов роста.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После подкожного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 33–77 ч. Метаболизм не описан.

$T_{1/2}$ составляет 6 дней. Элиминация почками.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для лечения акромегалии.

МКБ-10

- IV.E20–E35.E22.0 Акромегалия и гипофизарный гигантизм.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная и печеночная недостаточность, возраст до 18 лет, индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сахарный диабет, беременность и лактация, гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория B. Применяется с осторожностью в случаях, когда ожидаемый эффект превышает риск для плода и новорожденного.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Подкожно, в начальной дозе от 40 до 80 мг, в дальнейшем по 10–30 мг/сут.

Высшая суточная доза: 80 мг.

Высшая разовая доза: 40 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: спутанность сознания, раздражительность, нарушения сна.

Дыхательная система: одышка.

Система кроветворения: тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз, геморрагический диатез.

Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, периферические отеки.

Пищеварительная система: тошнота, рвота, метеоризм.

Костно-мышечная система: миалгия, артралгия.

Дерматологические реакции: гипергидроз, сыпь.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Органы чувств: боль в области глазных яблок.
Репродуктивная система: усиление либидо.
Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Усиление побочных эффектов.
Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимых взаимодействий не описано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время приема препарата не рекомендуется вождение автотранспорта и работа с движущимися механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Преднизон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Глюкокортикостероиды.

АТХ

- H.02.A.B.07 Преднизон.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Глюкокортикостероид, обладает противовоспалительным, противоаллергическим, противошоковым, иммунодепрессивным эффектом.

Взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами приводит к образованию димеров комплекса «глюкокортикоид–глюкокортикоидный рецептор».

Комплекс стероидного гормона с рецептором транспортируется в ядро клетки. В ядре этот комплекс взаимодействует с эффекторными элементами, локализованными на акцепторных участках хроматина (гены). В результате взаимодействия происходит стимуляция или ингибирование экспрессии генов; это приводит к изменению синтеза матричной РНК и белков.

Противовоспалительное действие преднизона обусловлено несколькими факторами.

1. Препарат индуцирует синтез липокортина, угнетающего активность фосфолипазы A2. Ингибирование опосредуемого фосфолипазой A2 гидролиза мембранных фосфолипидов поврежденных тканей препятствует образованию арахидоновой кислоты. Нарушение образования арахидоновой кислоты фактически означает угнетение синтеза простагландинов, так как арахидоновая кислота — субстрат для дальнейшего метаболизма по циклооксигеназному пути, а также и по липоксигеназному пути с соответствующим ингибированием синтеза лейкотриенов.
2. Противовоспалительное действие преднизона потенцируется его способностью тормозить экспрессию генов ЦОГ-2, что также приводит к снижению синтеза простагландинов в очаге воспаления, в том числе провоспалительных простагландинов E_2 и I_2.
3. Преднизон тормозит экспрессию молекул межклеточной адгезии в эндотелии кровеносных сосудов, нарушая проникновение нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления. После введения глюкокортикоидов отмечают повышение концентрации нейтрофилов в крови (за счет поступления их из костного мозга и вследствие ограничения миграции из кровеносных сосудов). Это вызывает снижение числа нейтрофилов в месте воспаления.

Преднизон тормозит транскрипцию генов цитокинов, стимулирующих воспалительный и иммунный ответ (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8), а также фактора некроза опухоли (и некоторых других). Также отмечают снижение скорости транскрипции и усиление деградации генов рецепторов к ИЛ-1 и ИЛ-2, ингибирование транскрипции генов металлопротеиназ (коллагеназы, эластазы и др.), участвующих в повышении проницаемости сосудистой стенки, в процессах рубцевания и деструкции хрящевой ткани при заболеваниях суставов.

Иммуносупрессорное действие обусловлено ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2) и угнетением пролиферации Т-лимфоцитов. Приводит к уменьшению числа Т-лимфоцитов и их влияния на В-лимфоциты, ингибирует выработку иммуноглобулинов. Снижает образование и повышает распад компонентов системы комплимента.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Противоаллергическое действие связано с угнетением синтеза медиаторов аллергии, дегрануляции тучных клеток и высвобождения медиаторов аллергии, в связи с чем он эффективен при аллергических реакциях немедленного типа.

Восстанавливает чувствительность адренорецепторов к катехоламинам. Ускоряет расщепление белков и снижает их концентрацию в плазме, ингибирует утилизацию глюкозы периферическими тканями и стимулирует глюконеогенез в печени, потенцирует образование ферментных белков в печени, эритропоэтина, фибриногена, сурфактанта, липомодулина. Приводит к перераспределению жира, увеличивает образование триглицеридов и высших жирных кислот. Снижает всасывание и потенцирует выведение кальция; задерживает натрий и воду.

Механизм противошокового эффекта преднизолона связан с уменьшением синтеза фактора активации тромбоцитов (медиатора шока), а также со снижением экстранейронального захвата и повышением прессорного действия катехоламинов.

Оказывает влияние на различные виды обмена веществ: увеличивает уровень глюкозы в крови, способствует перераспределению жировой ткани, задержке ионов натрия и воды, увеличивает артериальное давление. Модулирует воспалительные процессы в соединительной ткани и снижает вероятность образования рубцовой ткани.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность — 80±11%. Объем распределения — 0,97±0,11 л/кг. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1–2 ч. Метаболизируется в печени до активного метаболита — преднизолона. Связь с белками плазмы составляет 90%, биотрансформируется в печени, бронхах и почках. Экскретируется почками преимущественно в неизмененном виде.

При ректальном назначении всасывается более 20% препарата. Это количество может возрастать при наличии воспаления или поражения слизистой оболочки прямой кишки.

ПОКАЗАНИЯ

- Ревматизм, ревматоидный артрит.
- Дерматомиозит.
- Узелковый периартериит.
- Болезнь Бехтерева.
- Склеродермия.
- Бронхиальная астма, аллергические заболевания.
- Ложный круп у детей.
- Острая недостаточность коры надпочечников.
- Болезнь Аддисона.
- Адреногенитальный синдром.
- Гепатит.
- Гипогликемические состояния.
- Печеночная кома.
- Липоидный нефроз.
- Агранулоцитоз.
- Лимфогранулематоз.
- Различные формы лейкемии.
- Тромбоцитопеническая пурпура.
- Малая хорея.
- Гемолитическая анемия.
- Пузырчатка.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- Зуд.
- Экзема.
- Эксфолиативный дерматит.
- Почесуха.
- Псориаз.
- Себорейный дерматит.
- Эритродермия.
- Красная волчанка.
- Алопеция.

МКБ-10

- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- III.D55–D59.D59 Приобретенная гемолитическая анемия.
- III.D65–D69.D69.3 Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.
- III.D70–D77.D70 Агранулоцитоз
- IV.E15–E16.E16.1 Другие формы гипогликемии.
- IV.E20–E35.E25 Адреногенитальные расстройства.
- IV.E20–E35.E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников.
- IV.E20–E35.E27.2 Аддисонов криз.
- X.J40–J47.J45 Астма.
- XI.K70–K77.K72 Печеночная недостаточность, не классифицированная в других рубриках.
- XI.K70–K77.K73 Хронический гепатит, не классифицированный в других рубриках.
- XII.L10–L14.L10 Пузырчатка [пемфигус].
- XII.L20–L30.L20.8 Другие атопические дерматиты.
- XII.L20–L30.L21 Себорейный дерматит.
- XII.L20–L30.L23 Аллергический контактный дерматит.
- XII.L20–L30.L24 Простой раздражительный [irritant] контактный дерматит.
- XII.L20–L30.L26 Эксфолиативный дерматит.
- XII.L20–L30.L28.0 Простой хронический лишай.
- XII.L20–L30.L28.1 Почесуха узловатая.
- XII.L20–L30.L29 Зуд.
- XII.L20–L30.L30.0 Монетовидная экзема.
- XII.L40–L45.L40 Псориаз.
- XII.L50–L54.L53 Другие эритематозные состояния.
- XII.L60–L75.L63 Гнездная алопеция.
- XII.L80–L99.L93.0 Дискоидная красная волчанка.
- XIII.M05–M14.M05 Серопозитивный ревматоидный артрит.
- XIII.M30–M36.M30 Узелковый полиартериит и родственные состояния.
- XIII.M30–M36.M33 Дерматополимиозит.
- XIII.M30–M36.M34 Системный склероз.
- XIII.M45–M49.M45 Анкилозирующий спондилит.
- XIII.M70–M79.M79.0 Ревматизм неуточненный.
- XVIII.R50–R69.R57 Шок, не классифицированный в других рубриках.
- XIX.T66–T78.T78.2 Анафилактический шок неуточненный.
- XIX.T66–T78.T78.4 Аллергия неуточненная.
- XIX.T79.T79.4 Травматический шок.
- XIX.T80–T88.T81.1 Шок во время или после процедуры, не классифицированный в других рубриках.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- Болезнь Иценко–Кушинга.
- Остеопороз.
- Склонность к тромбоэмболии.
- Почечная недостаточность.
- Системные микозы.
- Тяжелая артериальная гипертензия.
- Период вакцинации.
- Активная форма туберкулеза.
- Вирусные инфекции.
- Активная форма туберкулеза.
- Продуктивная симптоматика при психических заболеваниях.
- Глаукома.
- Гиперчувствительность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Может возникнуть синдром отмены, а также обострение заболевания, по поводу которого назначен препарат; сахарный диабет, неспецифические инфекции, латентные формы туберкулеза, беременность (особенно I триместр).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Адекватные и хорошо контролируемые исследования у человека не проводились. В фармакологических дозах вызывает плацентарную недостаточность, дефицит массы тела плода, мертворождение. Тератогенный эффект не подтвержден. Заместительная гормональная терапия не оказывает отрицательного влияния на плод и новорожденного. Исследования на животных выявили увеличение частоты возникновения расщелины верхнего нёба, плацентарной недостаточности, спонтанных абортов и задержки внутриутробного развития плода.

Проникает в грудное молоко. Нарушений нет. При назначении физиологических или низких фармакологических доз (эквивалентно не более 25 мг кортизона или 5 мг преднизона) не вызывают нарушений в развитии ребенка. Назначать более высокие дозы не рекомендуют вследствие возможных нарушений в развитии ребенка (задержки роста, нарушения выработки собственных глюкокортикоидов).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования индивидуальный. Начальная доза для взрослых — 20–30 мг/сут (при необходимости может составлять от 15–100 мг), поддерживающая доза — 5–10 мг/сут (5–15 мг). Уменьшение суточной дозы должно быть постепенным. Начальная доза для детей — 1–2 мг/кг в сутки в 4–6 приемов, поддерживающая доза — 300–600 мкг/кг.

Ректально: детям для купирования приступов кашля и удушья вводят один суппозиторий в день (соответствует 100 мг преднизолона). При необходимости возможно еще одно введение суппозитория в этот день или на 2-е сутки. Общая доза не должна превышать двух суппозиториев в день (соответствует 200 мг преднизона).

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны нервной системы: стероидная катаракта, психические расстройства, латентная глаукома.

Со стороны эндокринной системы: увеличение массы тела, синдром Иценко–Кушинга, истощение коры надпочечников, стероидный диабет, отрицательный азотистый баланс, гипергликемия.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Со стороны водно-электролитного баланса: гипокалиемия, гипернатриемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: ульцерогенное действие, повышение кислотности желудочного сока.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: асептический некроз костей, остеопороз.

При ректальном введении: зуд, жжение, раздражение в месте введения. Возможны аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: усиление побочных эффектов, рвота, тошнота, расстройства сна, эйфория, депрессия, возбуждение.

Лечение: постепенная отмена препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Салицилаты — увеличение вероятности кровотечений.

Диуретики — нарушения электролитного обмена.

Гипогликемические препараты — снижение скорости уменьшения уровня глюкозы в крови.

Сердечные гликозиды — риск гликозидной интоксикации.

Индукторы ферментов (барбитураты, фенитоин, примидон, рифампицин) могут снижать эффект глюкокортикостероидов.

Гипотензивные средства — снижение их эффективности.

Рафампицин, барбитураты и фенитоин — снижение эффекта препарата.

Гормональные контрацептивы, эстрогены — усиление действия препарата.

Глюкокортикостероиды могут снижать концентрации салицилатов и празиквантела в крови.

Антипсихотические средства, азатиоприн, карбутамид — риск развития катаракты.

М-холиноблокаторы, нитраты, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты — увеличение внутриглазного давления.

Действие *инсулина, пероральных гипогликемических* и *гипотензивных лекартвенных средств*, а также пероральных антикоагулянтов (производных кумарина) может быть ослаблено при одновременном использовании преднизона.

Повышают риск развития побочных эффектов глюкокортикостероидов: нестероидные противовоспалительные средства (эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из желудочно-кишечного тракта), андрогены, эстрогены, пероральные контрацептивы, стероидные анаболики (гирсутизм, угревая сыпь); диуретики и слабительные (гипокалиемия).

В случае одновременного использования с ингибиторами АПФ возможны изменения формулы крови. Возможно ослабление действия соматотропина. Хлорохин, гидроксохлорохин, мефлохин — повышенный риск миопатий и кардиомиопатий.

Циклоспорин — повышенный риск церебральных судорог.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Во время лечения необходимо наблюдение окулиста, контроль артериального давления и водно-электролитного баланса, картины периферической крови.

При псориазе — принимать под строгим контролем врача.

При сахарном диабете применять только при абсолютных показаниях.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не выявлено.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Прокарбазин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Алкилирующие средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- L.01.X.B Метилгидразины.
- L.01.X.B.01 Прокарбазин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Производное метилгидразина, нарушает процессы трансметилирования — перенос метильных радикалов с метионина на транспортную РНК (тРНК). Отсутствие нормально функционирующей тРНК вызывает нарушение синтеза ДНК, РНК и белков (относится к S-фазоспецифичным средствам). Важным компонентом в механизме действия является образование перекиси водорода в результате аутооксигенации. Перекись водорода, взаимодействуя с сульфгидрильными группами тканевых белков, способствует более плотной спирализации молекулы ДНК и затруднению процессов транскрипции. Блокирует активность МАО, что вызывает накопление тирамина и, как следствие, увеличение содержания норадреналина в окончаниях симпатической нервной системы и повышение АД. Частоту ремиссии и пятилетнюю выживаемость повышает комбинированная терапия с использованием других цитостатических препаратов. При длительном применении возможно проявление отдаленного эффекта — развитие вторичных злокачественных опухолей; оказывает сильное канцерогенное, мутагенное, тератогенное действие (наблюдалось при назначении крысам в дозах, в 4–13 раз превышающих максимально рекомендуемую для человека — 6 мг/кг в сутки). В лабораторных исследованиях летальная доза составляла у кроликов 150 мг/кг, у мышей 1300 мг/кг. Вызывает дегенеративные изменения половых желез, преждевременное прерывание беременности, нарушает сперматогенез.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Быстро и полностью всасывается из ЖКТ, проходит через ГЭБ и плацентарный барьер, обнаруживается в цереброспинальной жидкости, секретируется в грудное молоко. C_{max} в плазме достигается через 30–60 мин после приема внутрь. Подвергается биотрансформации в печени и почках, основной активный метаболит — N-изопропилтерефталевая кислота. Период полувыведения — 10 мин. Выводится преимущественно почками (70% экскретируется с мочой за 24 ч, главным образом в виде N-изопропилтерефталевой кислоты, менее 5% — в неизмененном виде) и легкими в виде метана и углекислого газа. При нарушении функции почек наблюдается кумулятивное действие, у больных анурией, тяжелыми заболеваниями печени (риск развития печеночной прекомы) требуется коррекция дозы.

ПОКАЗАНИЯ

Лимфогранулематоз (болезнь Ходжкина), злокачественный ретикулез, гистиоцитарная лимфома, ретикулосаркома, макроглобулинемия Вальденстрема, лимфоцитарная лимфома, болезнь Брилла–Симмерса, неходжкинская лимфома, первичные опухоли головного мозга, рак легкого, меланома, миеломная болезнь, истинная полицитемия, хронический лимфолейкоз.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

МКБ-10

- XXI.Z80–Z99.Z85.1 В личном анамнезе злокачественное новообразование трахеи, бронхов и легкого.
- II.C43–C44.C43.9 Злокачественная меланома кожи неуточненная.
- II.C43–C44.C44 Другие злокачественные новообразования кожи.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- II.C81–C96.C82.9 Фолликулярная неходжкинская лимфома неуточненная.
- II.C81–C96.C83 Диффузная неходжкинская лимфома.
- II.C81–C96.C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы.
- II.C81–C96.C85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы.
- II.C81–C96.C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема.
- II.C81–C96.C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз.
- II.C81–C96.C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз].
- II.C81–C96.C96.3 Истинная гистиоцитарная лимфома.
- II.D37–D48.D45 Полицитемия истинная.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, сердечная недостаточность, печеночная и/или почечная недостаточность, гипоплазия костного мозга, феохромоцитома, беременность, период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Оценка соотношения риск/польза необходима при назначении в следующих случаях: аритмия и другие сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, гипертиреоз, сосудистые заболевания головного мозга, параноидная шизофрения и другие состояния, сопровождающиеся повышенной возбудимостью, эпилепсия, алкоголизм, паркинсонизм, ветряная оспа, опоясывающий лишай и другие системные инфекции, хронические вирусные заболевания, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, симпатэктомия в анамнезе, пожилой возраст.

С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказано при беременности.

Категория действия на плод по FDA — D.

На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Дозу подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени тяжести токсического действия.

Взрослым: при монотерапии начальная доза составляет 50 мг с последующим ежедневным увеличением на 50 мг до суточной дозы 250–300 мг. Назначают в 1–3 приема ежедневно в течение 15–20 дней или до развития лейкопении и тромбоцитопении. С наступлением терапевтического эффекта дозу постепенно уменьшают до поддерживающей, обычно 150–50 мг/сут. Общая доза на курс лечения чаще всего составляет 4–7 г.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны органов ЖКТ: анорексия, дисфагия, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея/запор, боль в животе, стоматит, кариес и другие заболевания околозубных тканей, кандидоз полости рта, поражение печени, холестатическая желтуха, кишечная непроходимость, кровотечения.

https://t.me/medicina_free

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, парестезия, периферическая невропатия, атаксия (редко), возбуждение ЦНС, гипоманиакальные и маниакальные состояния, судороги, галлюцинации, ночные кошмары, утомляемость, астения, спутанность сознания, кома, слабость, усталость; диплопия, нистагм, фотофобия, отек зрительного нерва, внутриглазное кровоизлияние, ослабление слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (*кроветворение, гемостаз*): гипертонический криз, ортостатическая гипотензия, лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, гемолитическая анемия, кровотечения и кровоизлияния.

Со стороны органов респираторной системы: пневмонит, плеврит, кашель (редко).

Со стороны мочеполовой системы: нарушение функции почек, болезненное и затрудненное мочеиспускание, гематурия, аменорея, азооспермия.

Со стороны кожных покровов: аллергические реакции (дерматит, зуд, сыпь, крапивница и др.), алопеция, гиперпигментация, ощущение тепла или покраснение лица, пруриго.

Прочие: болевой синдром (боль в спине, в боку, мышцах и суставах), иммуносупрессия (развитие инфекций), повышение температуры тела, гинекомастия, риск развития злокачественных опухолей.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: минимальны в течение 12 ч после приема препарата, достигают максимума через 24–48 ч (сохраняются в течение нескольких дней) — тошнота, рвота, головокружение, галлюцинации, депрессия, судороги, тремор, кома, артериальная гипотензия, тахикардия, выраженная депрессия костного мозга, лихорадка, кровотечения, нарушение функции печени.

Лечение: индукция рвоты или промывание желудка с последующим применением суспензии активированного угля (при первых симптомах), симптоматическая терапия, мониторинг жизненно важных функций, проведение искусственной вентиляции легких, кислородотерапия, медленное в/в введение диазепама (при признаках стимуляции ЦНС), в/в введение разбавленного раствора сосудосуживающего препарата (при гипотензии и сосудистой недостаточности), купирование симптомов гиперметаболического состояния. При гипертонических кризах — прекращение применения прокарбазина, в/в медленное введение фентоламина в дозе 5 мг (для немедленного снижения АД), снижение температуры тела путем наружного охлаждения. При необходимости — переливание компонентов крови, назначение антибиотиков широкого спектра действия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении прокарбазина с барбитуратами, антигистаминными препаратами, опиоидными анальгетиками, антигипертензивными средствам, фенотиазинами возможны потенцирование действия на ЦНС, ортостатическая гипотензия.

С пероральными гипогликемическими средствами, инсулином — возможно усиление гипогликемического действия.

С противосудорожными средствами, являющимися индукторами микросомальных ферментов печени — повышение риска развития реакций повышенной чувствительности к прокарбазину.

При одновременном применении прокарбазина *со средствами, обладающими антихолинергической активностью*, возможно усиление антихолинергических эффектов.

Со средствами, вызывающими миелодепрессию — возможно аддитивное угнетение функции костного мозга.

С симпатомиметическими средствами — увеличение продолжительности их действия, усиление кардиостимулирующего и сосудосуживающего эффектов.

https://t.me/medicina_free

С антигипертензивными препаратами — потенцирование действия антигипертензивных препаратов.

При применении *эпинефрина* (в том числе в составе средств для местной анестезии) у пациентов, получающих прокарбазин, возможно развитие тяжелой артериальной гипертензии, связанной с симпатомиметическими эффектами.

При одновременном применении с *бромокриптином* возможны повышение концентрации пролактина в плазме и снижение эффективности бромокриптина.

У пациентов, получающих *прокарбазин*, при применении гуанетидина, алкалоидов раувольфии возможны резкое высвобождение накопившихся катехоламинов и развитие артериальной гипертензии; *декстрометорфана* — возможно развитие психического возбуждения, артериальной гипертензии и гиперпирексии; *карбамазепина, мапротилина, других ингибиторов МАО* — возможны гиперпиретический криз, тяжелые судороги, летальный исход.

При *одновременном применении с метилдопой* возможна повышенная возбудимость, имеются сообщения о появлении головной боли, тяжелой гипертензии, галлюцинаций; с флуоксетином — возможны спутанность сознания, ажитация, двигательное беспокойство, нарушения функций ЖКТ, гиперпирексия, тяжелые судороги, гипертонический криз.

У пациентов, получающих *прокарбазин*, при применении этанола возможны дисульфирамоподобные реакции.

Нестероидные противовоспалительные средства повышают риск развития кровотечений.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. До начала и во время лечения (с небольшими интервалами 3–4 дня) необходимо определение гемоглобина или гематокрита, количества лейкоцитов (общее, дифференциальное), тромбоцитов, активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, уровня креатинина, глюкозы (у больных сахарным диабетом), билирубина и азота мочевины, а также исследование пунктатов костного мозга.

При применении прокарбазина у пациентов с умеренными нарушениями функции почек следует использовать более низкие дозы.

При применении прокарбазина у пациентов с сахарным диабетом может потребоваться коррекция гипогликемической терапии.

Прокарбазин можно применять не ранее чем через месяц после проведения лучевой или химиотерапии препаратами с миелодепрессивным действием. Интервал определяется состоянием системы кроветворения.

Прокарбазин должен быть немедленно отменен при появлении нарушений со стороны ЦНС (парестезии, невропатии, сонливости); лейкопении (количество лейкоцитов менее 4000/мкл), тромбоцитопении (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл); реакций повышенной чувствительности, стоматита, диареи, повышенной кровоточивости или кровотечений. Миелодепрессивный эффект развивается на 2–8-й неделе терапии.

Не рекомендуют проводить вакцинацию пациентов и членов их семей.

Прокарбазин является слабым ингибитором МАО. Следует избегать одновременного применения с симпатомиметиками, трициклическими антидепрессантами, а также употребления пищевых продуктов, богатых тирамином (выдержанный сыр; пиво, в том числе слабоалкогольное или безалкогольное; вино — красное и белое, шерри, ликеры; дрожжевые/белковые экстракты, йогурт, бананы, фасоль или зеленые бобы, мясо и другие продукты), кофеином (шоколад, кофе), кола, чай и другие тонизирующие напитки).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

При длительном применении возможно проявление отдаленного эффекта — развитие вторичных злокачественных опухолей; оказывает сильное канцерогенное, мутагенное, тератогенное действие (наблюдалось при назначении крысам в дозах, в 4–13 раз превышающих максимально рекомендуемую для человека — 6 мг/кг в сутки). В лабораторных исследованиях летальная доза составляла у кроликов 150 мг/кг, у мышей — 1300 мг/кг. Вызывает дегенеративные изменения половых желез, преждевременное прерывание беременности, нарушает сперматогенез.

При возникновении тромбоцитопении рекомендуются крайняя осторожность при выполнении инвазивных процедур, регулярный осмотр мест в/в введений, кожи и слизистых оболочек (для выявления признаков кровоточивости), ограничение частоты венопункций и отказ от в/м инъекций, контроль содержания крови в моче, рвотных массах, кале. Таким пациентам необходимо с осторожностью бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками; следует проводить профилактику запора, избегать падений и других повреждений, а также приема алкоголя и ацетилсалициловой кислоты, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений.

В случае проявления гематотоксичности последующий курс лечения возможен, если количество лейкоцитов не менее $3 \cdot 10^9$/л и тромбоцитов более $80 \cdot 10^9$/л. Следует отсрочить график вакцинации (проводить не ранее чем через 3 мес до 1 года после завершения последнего курса химиотерапии) больному и другим членам семьи, проживающим с ним (следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита). Исключить контакт с инфекционными больными или использовать неспецифические мероприятия для профилактики (защитная маска и т.п.).

Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения прокарбазином и как минимум в течение 3 мес после следует применять надежные меры контрацепции.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Пропранолол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- β-Адреноблокаторы.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- C.07.A.A Неселективные β-адреноблокаторы.
- C.07.A.A.05 Пропранолол.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антиангинальное, антиаритмическое, утеротонизирующее, гипотензивное действие. Блокирует β_1- и β_2-адренорецепторы, оказывает мембраностабилизирующее действие. Угнетает автоматизм синоатриального узла, подавляет возникновение эктопических очагов в предсердиях, АВ-соединении, желудочках (в меньшей степени). Уменьшает скорость проведения возбуждения в АВ-соединении по пучку Кента, преимущественно в антероградном направлении.

После приема однократной дозы гипотензивный эффект продолжается в течение 20–24 ч. Гипотензия стабилизируется к концу 2-й недели лечения.

МЕХАНИЗМЫ ГИПОТЕНЗИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

Пропранолол, блокируя β_1-адренорецепторы сердца, уменьшает сердечный выброс (уменьшения силы и частоты сокращений сердца):

- блокируя β_1-адренорецепторы в юкстагломерулярных клетках почек, уменьшает выделение ренина, в результате снижается синтез ангиотензина II, обладающего выраженными сосудосуживающими свойствами (ренин вызывает превращение ангиотензиногена в ангиотензин I, который затем превращается в ангиотензин II);
- пропранолол восстанавливает чувствительность ослабленного или утраченного барорецепторного депрессорного рефлекса (при гипертонической болезни этот рефлекс подавлен вследствие снижения чувствительности барорецепторов дуги аорты);
- уменьшением выделения норадреналина окончаниями адренергических волокон (вследствие блокады пресинаптических β_2-адренорецепторов);
- угнетением центральных звеньев симпатической регуляции сосудистого тонуса.

Механизм антиангинального действия: урежает ЧСС, уменьшает силу сердечных сокращений, в результате снижает потребность миокарда в кислороде. Понижает почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Однократный прием пролонгированных форм эквивалентен приему нескольких доз пропранолола гидрохлорида. При длительном применении уменьшает венозный возврат, оказывает кардиопротективное действие (достоверно уменьшает риск повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти на 20–50%). У больных с умеренной формой артериальной гипертензии понижает вероятность развития ИБС и мозговых инсультов. При ИБС уменьшает частоту приступов, повышает переносимость физических нагрузок, понижает потребность в нитроглицерине. Наиболее эффективен у больных молодого возраста (до 40 лет) с гипердинамическим типом кровообращения и при повышенном содержании ренина. Увеличивает тонус бронхов и сократимость матки (уменьшает кровотечение при родах и в послеоперационном периоде), усиливает секреторную и моторную активность ЖКТ. Тормозит агрегацию тромбоцитов и активирует фибри-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

нолиз. Угнетает липолиз в жировой ткани, препятствуя повышению уровня свободных жирных кислот (при этом концентрация триглицеридов в плазме и коэффициент атерогенности увеличиваются. Подавляет гликогенолиз, секрецию глюкагона и инсулина, превращение тироксина в трийодтиронин. Понижает внутриглазное давление, уменьшает секрецию водянистой влаги.

Уменьшение тремора обусловлено преимущественно блоком β_2-адренорецепторов скелетных мышц.

Анксиолитическое влияние (уменьшение тревоги, страха, беспокойства) связано с ослаблением соматических симптомов тревоги.

Профилактика сосудистой головной боли (мигрень) — вследствие препятствования расширению артерий, повышения концентрации факторов свертывания (блокада β_2-адренорецепторов), уменьшения агрегации и адгезии тромбоцитов, подавления высвобождения ренина.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ (90%). Биодоступность составляет 30–40% (эффект «первого прохождения»), зависит от характера пищи и интенсивности печеночного кровотока и увеличивается при длительном приеме (образуются метаболиты, ингибирующие ферменты печени). C_{max} в плазме отмечается через 1–1,5 или 6 ч (для пролонгированной формы). Связывается с белками плазмы на 90–95%; период полувыведения составляет 2–5 ч (10 ч для пролонгированной формы). Объем распределения — 3–5 л/кг. Накапливается в легочной ткани, головном мозге, почках, сердце, проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Подвергается глюкуронированию в печени (99%). Выводится с желчью в кишечник, деглюкуронируется и реабсорбируется (период полувыведения на фоне курсового введения может удлиняться до 12 ч). Экскретируется почками в виде метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Артериальная гипертензия, стенокардия, синусовая тахикардия (в том числе при гипертиреозе), наджелудочковая тахикардия, тахисистолическая форма мерцания предсердий, наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, гипертрофическая кардиомиопатия, инфаркт миокарда, пролапс митрального клапана, субаортальный стеноз, симпатикоадреналовый криз у больных диэнцефальным синдромом, нейроциркуляторная дистония, портальная гипертензия, эссенциальный тремор, панические атаки, агрессивное поведение, мигрень (профилактика), вспомогательное лечение при феохромоцитоме (только в сочетании с α-адреноблокаторами), тиреотоксикоз (в том числе предоперационная подготовка), тиреотоксический криз, первичная слабость родовой деятельности, менопаузальные вазомоторные симптомы, абстинентный синдром; лечение акатизии, вызванной нейролептиками.

МКБ-10

- V.F40–F48.F40.0 Агорафобия.
- V.F40–F48.F40.1 Социальные фобии.
- V.F40–F48.F40.2 Специфические (изолированные) фобии.
- V.F40–F48.F41.0 Паническое расстройство [эпизодическая пароксизмальная тревожность].
- V.F40–F48.F41.1 Генерализованное тревожное расстройство.
- V.F40–F48.F43.2 Расстройство приспособительных реакций.
- V.F40–F48.F45 Соматоформные расстройства.
- VI.G40–G47.G43 Мигрень.
- IX.I10–I15.I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- IX.I10–I15.I15 Вторичная гипертензия.
- IX.I20–I25.I20 Стенокардия [грудная жаба].
- IX.I20–I25.I20.0 Нестабильная стенокардия.
- IX.I20–I25.I25 Хроническая ишемическая болезнь сердца.
- IX.I30–I52.I34.1 Пролапс [пролабирование] митрального клапана.
- IX.I30–I52.I47.1 Наджелудочковая тахикардия.
- IX.I30–I52.I49.9 Нарушение сердечного ритма неуточненное.
- XIV.N80–N98.N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.
- XV.O60–O75.O62.2 Другие виды слабости родовой деятельности.
- XVIII.R25–R29.R25.1 Тремор неуточненный.
- XVIII.R40–R46.R45.6 Физическая агрессивность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, АВ-блокада II–III степени, синоатриальная блокада, брадикардия (менее 55 в минуту), синдром слабости синусного узла, артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст., особенно при инфаркте миокарда), острая и тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IIБ–III стадии), острый инфаркт миокарда (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), отек легких, стенокардия Принцметала, кардиогенный шок, кардиомегалия (без признаков сердечной недостаточности), вазомоторный ринит, сахарный диабет, облитерирующие заболевания сосудов, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, феохромоцитома (без одновременного использования α-адреноблокаторов), спастический колит, одновременный прием с антипсихотическими средствами и анксиолитиками (хлорпромазин, триоксазин и др.), ингибиторами МАО, период лактации.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Гипертиреоз, хронический бронхит, эмфизема, сердечная недостаточность, феохромоцитома, гипогликемия, ацидоз, нарушение функции печени и почек, псориаз, миастения, аллергические реакции в анамнезе, беременность, синдром Рейно, пожилой возраст, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Повышается риск гипогликемии, угнетения дыхания, брадикардии и гипотензии у плода и новорожденного. Применение возможно, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода.

Проникает в грудное молоко. Применять, если польза превышает риск развития побочных эффектов.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутривенно струйно, медленно, взрослым для купирования аритмии, тиреотоксического криза, острой ишемии — 1 мг в течение 1 мин, при необходимости повторно с интервалом в 2 мин (под контролем ЭКГ и АД). Максимальная доза — 10 мг.

Внутрь до еды, запивая жидкостью или полужидкой пищей (вода, сок, яблочное пюре, пудинг), взрослым: при артериальной гипертензии — начальная доза по 80 мг 2 раза в сутки, поддерживающая доза — 160–320 мг. Пролонгированные формы: 80 мг 1 раз в сутки, при необходимости до 120–160 мг однократно, под контролем АД. При аритмиях — по 10–30 мг 3–4 раза в сутки, при субаортальном стенозе — по 20–40 мг 3–4 раза в сутки. При портальной гипертензии, стенокардии, мигрени, возбуждении, треморе начальная доза по 40 мг 2–3 раза в сутки, поддерживающая — 160, 120–240, 80–160, 80–120, 80–160 мг/сут соответственно. При феохромоцитоме — 30–60 мг/сут в течение 3 дней (перед операцией). При инфаркте миокарда — в период с 5-го по

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

21-й день после инфаркта по 40 мг 4 раза в сутки в течение 2–3 дней, далее — по 80 мг 2 раза в сутки. Для стимуляции родовой деятельности — по 20 мг через 30 мин 4–6 раз (80–120 мг/сут), для профилактики послеродовых кровотечений — по 20 мг 3 раза в сутки в течение 3–5 дней. При глаукоме — внутриконъюнктивально в пораженный глаз.

Детям: внутрь, начальная доза: 0,5–1 мг/кг в сутки, поддерживающая — 2–4 мг/кг в сутки в 2 приема.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (*кроветворение, гемостаз*): брадикардия, сердечная недостаточность, АВ-блокада, гипотензия, нарушение периферического кровообращения, тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы и органов чувств: астения, головокружение, головная боль, бессонница, сонливость, ночные кошмары, уменьшение скорости психических и двигательных реакций, эмоциональная лабильность, депрессия, возбуждение, галлюцинации, дезориентация во времени и пространстве, кратковременная амнезия, повышенная утомляемость, слабость, нарушение чувствительности, парестезии; сухость глаз, расстройства зрения, кератоконъюнктивит.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, боль в животе, диарея или запор, тромбоз мезентериальной артерии, ишемический колит, нарушения функции печени (темная моча, желтушность склер или кожи, холестаз), изменения вкуса.

Со стороны респираторной системы: фарингит, ринит, заложенность носа, боль в грудной клетке, кашель, одышка, бронхо- и ларингоспазм, респираторный дистресс-синдром.

Со стороны кожных покровов: алопеция, сыпь, кожный зуд, обострение псориаза, усиление потоотделения, гиперемия кожи, экзантема.

Лабораторные показатели: агранулоцитоз, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности печеночных трансаминаз, ЛДГ и билирубина, гипогликемия.

Влияние на плод: внутриутробная задержка роста, гипогликемия, брадикардия.

Прочие: синдром отмены, ослабление либидо, импотенция, болезнь Пейрони, снижение функции щитовидной железы, артралгия, аллергические реакции, волчаночный синдром, лихорадка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

Симптомы: брадикардия, снижение АД, головокружение (обморок), аритмии, затруднение дыхания, цианоз пальцев или ладоней, судороги.

Лечение: при тяжелой брадикардии — в/в введение атропина (в дозе 1–2 мг), эпинефрина, при низкой эффективности — кардиостимулятор (временно); при желудочковой экстрасистолии — лидокаин (препараты IA класса не применяют); при артериальной гипотензии и при отсутствии признаков отека легких — в/в введение плазмозамещающих растворов, при неэффективности — эпинефрин, допамин, добутамин; глюкагон (обладает выраженным положительным инотропными и не столь значительным хронотропным действием, независимым от β-адренорецепторов); при бронхоспазме — ингаляционное или парентеральное введение β_2-адреномиметиков и/или теофиллина.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Абиратерон. Рекомендуется с осторожностью назначать абиратерон пациентам, получающим пропранолол (метаболизируется через систему CYP2D6, имеет узкий терапевтический индекс). В таких случаях следует рассмотреть возможность снижения дозы пропранолола.

https://t.me/medicina_free

Агомелатин. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении агомелатина с пропранололом (умеренный ингибитор изофермента CYP1A2) до накопления достаточного клинического опыта.

Амиодарон. При одновременном применении амиодарона с пропранололом повышается риск развития или усугубления брадикардии, АВ-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Амиодарон. На фоне амиодарона (обладает слабой β-блокирующей активностью) повышается риск чрезмерной гипотензии и брадикардии.

Артикаин + эпинефрин. Одновременное применение комбинации артикаин + эпинефрин с пропранололом противопоказано ввиду риска развития гипертонического криза и тяжелой брадикардии.

Атракурия безилат. Пропранолол при совместном применении с атракурия безилатом усиливает нервно-мышечную блокаду и может усиливать или демаскировать латентно протекающую миастению или вызвать миастенический синдром, что может приводить к развитию гиперчувствительности к атракурия безилату.

Ацетилсалициловая кислота. Ацетилсалициловая кислота ослабляет гипотензивный эффект пропранолола (вследствие ингибирования синтеза ПГ в почках с уменьшением почечного кровотока и задержкой натрия и жидкости).

Белладонны листьев экстракт + бензокаин + метамизол натрия + натрия гидрокарбонат. Эффект комбинации белладонны листьев экстракт + бензокаин + метамизол натрия + натрия гидрокарбонат усиливает пропранолол (замедляет инактивацию).

Белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теофиллин + фенобарбитал + цитизин + эфедрин. Пропранолол повышает концентрацию теофиллина (в составе комбинации белладонны листьев экстракт + кофеин + парацетамол + теофиллин + фенобарбитал + цитизин + эфедрин) в крови и поэтому может усиливать риск развития его побочных эффектов.

Бендазол + метамизол натрия + папаверин + фенобарбитал. Сочетание с пропранололом усиливает гипотензивное действие комбинации бендазол + метамизол натрия + папаверин + фенобарбитал.

Бензатина бензилпенициллин. Повышает содержание свободной фракции в плазме, поскольку, обладая большей способностью связываться с белками, вытесняет с мест фиксации.

Бетаксолол. Пропранолол усиливает (взаимно) эффекты. β-Адреноблокаторы, назначаемые внутрь, в том числе пропранолол, совместно с β-адреноблокаторами, применяемыми в офтальмологии (глазные капли), в том числе бетаксололом, усиливают снижение ВГД; при этом эффекты системной блокады β-адренорецепторов, как правило, возрастают.

Бисопролол. Взаимно усиливает эффекты; сочетанное применение противопоказано.

Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол. Не рекомендуется применять комбинацию бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол одновременно с пропранололом.

Бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол + рацементол. Не рекомендуется применять комбинацию бромгексин + гвайфенезин + сальбутамол + рацементол одновременно с пропранололом.

Бупивакаин + эпинефрин. При сочетанном применении пропранолол + некардиоселективный β-адреноблокатор — усиливает прессорное действие эпинефрина (в составе комбинации бупивакаин + эпинефрин), что может привести к тяжелой артериальной гипертензии и брадикардии.

Варфарин. Пропранолол при сочетанном применении удлиняет антикоагулянтный эффект варфарина.

Варфарин. Пропранолол увеличивает эффект варфарина.

https://t.me/medicina_free

Верапамил. Противопоказан одновременный прием пропранолола и в/в введение верапамила.

Верапамил. Пропранолол усиливает (взаимно) эффект и может увеличивать негативное влияние на ЧСС, АВ-проводимость и/или сердечную сократимость, вызывая тяжелую брадикардию, АВ-блокаду (вплоть до полной). На фоне верапамила снижается клиренс.

Гидралазин. Сочетанное применение пропранолола с гидралазином повышает риск чрезмерного снижения АД.

Гидрохлоротиазид. Усиливает (взаимно) антигипертензивный эффект.

Гидрохлоротиазид + каптоприл. Комбинация гидрохлоротиазид + каптоприл повышает биодоступность пропранолола и усиливает (взаимно) эффекты.

Глимепирид. Пропранолол увеличивает (на 20%) C_{max}, AUC и $T_{1/2}$. Усиливает эффект.

Глипизид. Пропранолол усиливает эффект. При сочетанном применении может потребоваться коррекция дозы.

Глюкагон. Введение глюкагона на фоне пропранолола может привести к выраженной тахикардии и повышению АД.

Гуанфацин. При одновременном применении гуанфацина с пропранололом повышается риск развития или усугубления брадикардии, АВ-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин + [аскорбиновая кислота]. Пропранолол при сочетанном применении может усиливать сосудосуживающий эффект псевдоэфедрина (в составе комбинации декстрометорфан + парацетамол + псевдоэфедрин + [аскорбиновая кислота]).

Дигоксин. Усиливает (взаимно) угнетение АВ-проводимости.

Дилтиазем. Противопоказан одновременный прием пропранолола и в/в введение дилтиазема.

Дилтиазем. Усиливает (взаимно) отрицательный хроно-, ино- и дромотропный эффекты. На фоне дилтиазема повышается биодоступность пропранолола.

Добутамин. Снижает (взаимно) кардиальные эффекты. На фоне добутамина возможно повышение ОПСС.

Дронедарон. В клинических исследованиях при применении комбинации дронедарона с пропранололом более часто наблюдалась брадикардия.

Рекомендуется с осторожностью применять пропранолол совместно с дронедароном из-за фармакокинетического и возможного фармакодинамического взаимодействия (риск суммации угнетающего действия на синусный и АВ-узлы). Начинать лечение метопрололом необходимо с низких доз и увеличивать их дозу только под контролем ЭКГ. Пациентам, которые уже получают пропранолол, добавление дронедарона следует проводить под контролем ЭКГ и при необходимости корректировать дозу пропранолола.

Индапамид. Усиливает (взаимно) антигипертензивный эффект.

Интерферон альфа. Совместное применение с интерфероном альфа в виде раствора для инъекций может приводить к изменению метаболизма пропранолола.

Интерферон альфа-2b. Интерферон альфа-2b способен снижать активность цитохрома P450 и, следовательно, вмешиваться в метаболизм пропранолола.

Каптоприл. Пропранолол усиливает (взаимно) гипотензивный эффект.

Клонидин. Сочетанное применение пропранолола с клонидином повышает риск чрезмерного снижения АД.

Левотироксин натрия. Снижает активность T_4 5-дейодиназы, хотя уровни T_3 и T_4 изменяет незначительно. На фоне левотироксина натрия (при превращении гипотиреоза в эутиреоидное состояние) может ослабляться эффект.

Лидокаин. Пропранолол при сочетанном применении снижает клиренс лидокаина и повышает его концентрацию в плазме.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Лидокаин. Пропранолол уменьшает печеночный клиренс лидокаина (снижение метаболизма вследствие ингибирования микросомальных ферментов печени и снижения печеночного кровотока) и повышает риск развития токсических эффектов.

Лидокаин + хлоргексидин. Пропранолол снижает печеночный клиренс лидокаина (в составе комбинации лидокаин + хлоргексидин в виде спрея для местного применения) — снижение метаболизма вследствие ингибирования микросомального окисления и снижения печеночного кровотока, и повышает риск развития токсических эффектов (в том числе состояние оглушенности, сонливость, брадикардия, парестезии и др.).

Лоразепам. При сочетанном применении пропранолол повышает уровень лоразепама в плазме.

Мапротилин. Мапротилин метаболизируется преимущественно изоферментом CYP2D6. Одновременное применение мапротилина с β-адреноблокатором пропранололом, который является ингибитором изофермента CYP2D6, может привести к увеличению концентрации мапротилина в плазме. В таких случаях рекомендуется контролировать концентрацию мапротилина в плазме и при необходимости корректировать дозу.

Метамизол натрия. Пропранолол замедляет биотрансформацию и повышает эффект метамизола натрия.

Метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид. При совместном применении пропранолол (замедляет инактивацию метамизола натрия) усиливает эффект комбинации метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид.

Метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат. Пропранолол замедляет инактивацию метамизола натрия (в составе комбинации метамизол натрия + триацетонамин-4-толуолсульфонат) и усиливает его эффект.

Метамизол натрия + хинин. Пропранолол усиливает действие комбинации метамизол натрия + хинин.

Метилдопа. При одновременном применении пропранолола с метилдопой повышается риск развития или усугубления брадикардии, АВ-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Метилдопа. Пропранолол усиливает (взаимно) антигипертензивный эффект.

Мивакурия хлорид. Пропранолол усиливает эффект, в том числе способность демаскировать и увеличивать выраженность миастении.

Напроксен. На фоне напроксена ослабляется антигипертензивный эффект пропранолола.

Напроксен + эзомепразол. Напроксен (в составе комбинации напроксен + эзомепразол) может уменьшать антигипертензивный эффект пропранолола.

Нитроглицерин. Усиливает (взаимно) гипотензивный эффект.

Нифедипин. Одновременное применение пропранолола и нифедипина может приводить к значительному снижению АД.

Октреотид. На фоне октреотида увеличивается вероятность развития тяжелой брадикардии, аритмий и нарушений проводимости.

Пасиреотид. Рекомендуется контролировать ЧСС при назначении пасиреотида пациентам, получающим в качестве сопутствующей терапии пропранолол, вызывающий брадикардию.

Пентаэритритила тетранитрат. При сочетанном применении пропранолол усиливает антиангинальное действие пентаэритритила тетранитрата.

Пилокарпин. На фоне системного действия пилокарпина повышается риск нарушения проводимости.

Пиридостигмина бромид. При сочетанном применении пропранолол ослабляет эффекты пиридостигмина бромида.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Пироксикам. На фоне пироксикама ослабляется гипотензивный эффект, хотя и увеличивается концентрация свободной фракции в плазме (вытесняется из связи с белками).

Пропафенон. На фоне пропафенона (субстрат CYP2D6) блокируется биотрансформация, существенно увеличивается плазменная концентрация, удлиняется $T_{1/2}$.

Пропилтиоурацил. На фоне пропилтиоурацила изменяются эффекты; при сочетанном назначении может потребоваться коррекция дозы пропранолола.

Резерпин. При одновременном применении резерпина с пропранололом повышается риск развития или усугубления брадикардии, АВ-блокады, остановки сердца и сердечной недостаточности.

Репаглинид. Пропранолол усиливает гипогликемический эффект; может камуфлировать некоторые симптомы гипогликемии.

Рисперидон. Усиливает (взаимно) антигипертензивный эффект.

Рифампицин. Рифампицин при сочетанном применении укорачивает $T_{1/2}$ пропранолола.

Рифапентин. Рифапентин может усиливать метаболизм и снижать активность пропранолола; при одновременном применении с рифапентином может потребоваться коррекция дозы пропранолола.

Салметерол. Пропранолол ослабляет эффект; может вызывать бронхоспазм у больных астмой.

Смалдрат. На фоне смалдрата уменьшается всасывание пропранолола; при сочетанном назначении интервал между приемом должен составлять не менее 2 ч.

Сульфасалазин. Сульфасалазин при сочетанном применении увеличивает концентрацию пропранолола в плазме.

Теразозин. Пропранолол усиливает (взаимно) гипотензивный эффект; при сочетанном назначении возможно значительное снижение АД, требующее снижения доз.

Тербуталин. Пропранолол ослабляет эффект и может вызывать бронхоспазм у больных астмой.

Тиамин. Тиамин при сочетанном применении уменьшает фармакологическую активность пропранолола.

Тиоридазин. Совместное применение пропранолола (100–800 мг ежедневно) и тиоридазина вызывает увеличение плазменных уровней тиоридазина (приблизительно на 50–400%) и его метаболитов (примерно на 80–300%); совместного применения пропранолола и тиоридазина следует избегать.

Трифлуоперазин. При одновременном назначении трифлуоперазина с пропранололом отмечается увеличение концентрации обоих ЛС.

Убидекаренон. Одновременное применение пропранолола может приводить к снижению концентрации убидекаренона в плазме крови.

Фелодипин. Фелодипин увеличивает биодоступность пропранолола; при сочетанном применении пропранолол усиливает гипотензивный эффект фелодипина.

Фенилэфрин. Пропранолол может непрогнозируемо усилить гипертензивный эффект (в одном из отчетов сообщалось о резком подъеме АД).

Фенитоин. Сочетанное применение пропранолола с фенитоином повышает выраженность кардиодепрессивного действия и риск снижения АД.

Флувоксамин. Флувоксамин при сочетанном применении повышает концентрацию пропранолола в плазме крови.

Флувоксамин. На фоне флувоксамина повышается (в 5 раз) плазменный уровень пропранолола.

Фозиноприл. При одновременном применении пропранолол усиливает гипотензивный эффект фозиноприла. Биодоступность фозиноприла при одновременном применении с пропранололом не меняется.

https://t.me/medicina_free

Циметидин. Циметидин при сочетанном применении увеличивает концентрацию пропранолола в плазме.

Цисатракурия безилат. При сочетанном применении пропранолол усиливает эффект цисатракурия безилата. В редких случаях пропранолол может ухудшать течение или способствовать проявлению латентной миастении *gravis*, а также вызывать миастенический синдром; в результате может наблюдаться повышенная чувствительность к цисатракурия безилату.

Этанол. Сочетанное применение пропранолола с этанолом повышает риск угнетения ЦНС.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Неселективный β-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности; оказывает выраженное хинидиноподобное (мембраностабилизирующее) действие.

Один из наиболее изученных β-адреноблокаторов с доказанной эффективностью уровня А при ИБС (стенокардии напряжения, инфаркте миокарда) и АГА4; снижает риск повторного инфаркта и фатального исхода у больных сердечно-сосудистой патологией.

Как липофильный β-адреноболокатор, пропранолол вызывает более выраженные побочные эффекты со стороны ЦНС (беспокойный, тревожный сон, увеличение длительности и числа эпизодов ночного бодрствования) по сравнению с гидрофильным $β_1$-адреноблокатором — атенололом.

У больных АГ, принимающих пропранолол в дозе 80–400 мг/сут, не зарегистрированы случаи депрессии и сексуальной дисфункции.

Во время лечения возможно изменение результатов тестов при проведении лабораторных исследований (повышение уровня мочевины, трансаминаз, фосфатаз, ЛДГ).

Лечение следует проводить при регулярном врачебном контроле.

При длительном применении следует рассмотреть возможность дополнительного назначения сердечных гликозидов. Уменьшает компенсаторные сердечно-сосудистые реакции в ответ на применение общих анестетиков. За несколько дней до проведения наркоза необходимо прекратить прием или выбрать анестезирующее средство с наименьшим отрицательным инотропным действием.

Не рекомендуется внутривенное введение детям.

У пожилых пациентов повышен риск побочных эффектов со стороны ЦНС.

При нарушении функции печени рекомендуются уменьшение доз и наблюдение в первые 4 дня терапии.

Может маскировать симптомы гипогликемии (тахикардию) у больных сахарным диабетом, принимающих инсулин и другие гипогликемические препараты.

Возможны усиление выраженности реакции гиперчувствительности и отсутствие эффекта от обычных доз эпинефрина на фоне отягощенного аллергологического анамнеза. На время лечения ремендуется исключить употребление алкогольных напитков.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

С осторожностью применять во время работы водителям транспортных средств и людям, профессия которых связана с повышенной концентрацией внимания. Прекращают лечение постепенно, в течение примерно 2 нед.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Соматропин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- 7 нозологий.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- H.01.A.C Соматропин и его аналоги.
- H.01.A.C.01 Соматропин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Аналог человеческого гормона роста, полученный генно-инженерным способом, содержащий точно такую же последовательность аминокислот, как в естественном соматотропине, стимулирует секрецию инсулиноподобных факторов роста — соматомединов. Образовавшийся в печени инсулиноподобный фактор роста (ИПФР-1) воздействует на рецепторы периферических тканей, что приводит к активации митоген-активной протеинкиназы и некоторых видов промежуточного обмена. В результате анаболического действия препарата усиливаются биосинтез белка, рост мышечной и костной ткани, снижается выделение с мочой азотистых продуктов, задерживается кальций, фосфор и натрий.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После подкожного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–6 ч. Метаболизм в печени.

Период полувыведения составляет 2–3 ч. Элиминация с фекалиями.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется при нарушениях роста у детей вследствие недостаточности эндогенного гормона роста, хронической почечной недостаточности, проявляющейся задержкой роста, остеопорозе, синдроме Тернера, иммунодефицитных состояниях с потерей массы тела.

МКБ-10

- III.D80–D89.D84.9 Иммунодефицит неуточненный.
- IV.E20–E35.E34.3 Низкорослость [карликовость], не классифицированная в других рубриках.
- XVII.Q90–Q99.Q96 Синдром Тернера.
- XVIII.R50–R69.R62 Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Злокачественные новообразования, индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сахарный диабет, недостаточность функций щитовидной железы.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Подкожно или внутримышечно 1 раз в сутки по 0,07–0,1 МЕ/кг. В некоторых случаях возможно повышение дозы до 0,14–0,2 МЕ/кг.

Высшая суточная доза: 0,14 МЕ/кг.

Высшая разовая доза: 0,2 МЕ/кг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: головная боль, парестезия, редко — синдром запястного канала у взрослых, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Система кроветворения: редко — лейкоз.

Костно-мышечная система: акромегалия, артралгия, миалгия, ригидность конечностей, редко — эпифизиолиз с поражением бедренного сустава.

Эндокринная система: сахарный диабет 2-го типа.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Гипогликемия, переходящая в гипергликемию.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Одновременное применение с глюкокортикоидами снижает терапевтический эффект соматропина.

Применение анаболических стероидов усиливает эффект соматропина.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применяется до периода завершения роста костей.

Мониторинг содержания в плазме крови глюкозы, гормонов щитовидной железы.

Чтобы избежать развития липотрофии рекомендуется чередовать места инъекций.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Спиронолактон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Диуретики.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.
- Минимальный аптечный ассортимент.

АТХ

- C.03.D.A Антагонисты альдостерона.
- C.03.D.A.01 Спиронолактон.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Конкурентный антагонист дезоксикортикостерона и альдостерона в корковом отделе собирательных трубочек и в конечном сегменте дистальных канальцев. Для проявления антагонизма необходима в 2–10 тыс. раз большая концентрация спиронолактона, чем альдостерона. Конкурирует с альдостероном за места связывания на цитоплазматических минералокортикоидных рецепторах. Ингибирует альдостерон-регулируемый обмен ионов натрия на ионы калия в собирательных трубочках и дистальных канальцах. Тормозит реабсорбцию ионов натрия через апикальную мембрану клеток почечного эпителия за счет угнетения синтеза натриевых каналов ENaC. Повышает экскрецию с мочой ионов натрия, хлора и воды, понижает секрецию и выведение калия (калийсберегающий эффект), магния, мочевины и увеличивает их концентрацию в крови. Понижает титруемую кислотность мочи. Обладает умеренным длительным диуретическим эффектом и слабым антигипертензивным действием. Диуретический эффект после приема многократных доз проявляется на 2–5-й день и сохраняется в течение 2–3 дней после прекращения приема.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь до 99% абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–4 ч. Связь с белками плазмы составляет 90%.

Терапевтический эффект развивается спустя 2–5 сут после начала приема и продолжается в течение нескольких дней. Метаболизм в печени. Один из метаболитов — канренон (50% в доле всех метаболитов) проявляет антиальдостероновое действие.

Период полувыведения составляет 13–24 ч. Элиминация большей частью почками и с фекалиями.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется при отеках, связанных с избыточной продукцией минералокортикоидов (в том числе в II и III триместрах беременности), при гипертонической болезни и в комплексе с диуретиками, вызывающими гипокалиемию, для коррекции минерального баланса в организме.

МКБ-10

- IV.E20–E35.E26 Гиперальдостеронизм.
- IV.E70–E90.E87.6 Гипокалиемия.
- XI.K70–K77.K74 Фиброз и цирроз печени.
- IX.I10–I15.I10 Эссенциальная [первичная] гипертензия.

https://t.me/medicina_free

- IX.I10–I15.I15 Вторичная гипертензия.
- XVIII.R50–R69.R60 Отек, не классифицированный в других рубриках.
- IX.I30–I52.I50.0 Застойная сердечная недостаточность.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Болезнь Аддисона, гипонатриемия, гиперкалиемия, анурия, тяжелая почечная недостаточность.

Индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Атриовентрикулярная блокада, цирроз печени, дисменорея, пожилой возраст.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория C. Применяется в II и III триместрах беременности, противопоказан в I триместре беременности и в период лактации — проникает в грудное молоко.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Применение у детей

Новорожденные, внутрь: по 1–2 мг/кг в сутки в 1–2 приема;

1 мес — 12 лет: 1–3 мг/кг в сутки в 1–2 приема, до 9 мгк/кг в сутки при резистентной форме асцита;

12–18 лет: 50–100 мг/кг в сутки в 1–2 приема, максимальная суточная доза — 400 мг.

Взрослые

Внутрь 50–100 мг/сут, при отечном синдроме до 300 мг/сут в 1–2 приема. Коррекция дозы производится исходя из содержания ионов калия в плазме крови.

Высшая суточная доза: 400 мг.

Высшая разовая доза: 150 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: сонливость, головокружение, заторможенность, атаксия.

Система кроветворения: агранулоцитоз, тромбоцитопения, мегалобластоз.

Сердечно-сосудистая система: гиперкалиемия.

Пищеварительная система: тошнота, диарея, рвота.

Костно-мышечная система: мышечные спазмы.

Репродуктивная система: снижение потенции, гинекомастия, нарушение менструального цикла.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Гиперкалиемия, сонливость, спутанность сознания.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Снижает эффекты антикоагулянтов при одновременном применении.

Повышается риск развития гиперкалиемии при одновременном применении с ингибиторами АПФ, калийсодержащими препаратами, циклоспорином.

Ацетилсалициловая кислота снижает секрецию натрия и канренона, ослабляет диуретический эффект.

Усиливает риск токсического действия препаратов лития и дигоксина.

https://t.me/medicina_free

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Мониторинг содержания ионов калия в плазме крови.

При лечении спиронолактоном следует исключить из рациона алкоголь и богатые калием продукты: курагу, картофель, изюм, томатный сок.

Не рекомендуется прием препарата лицам, чья профессия требует концентрации внимания.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Тамоксифен

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.
- Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.02.B.A.01 Тамоксифен.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Конкурентно связывается с эстрогенными рецепторами, не проявляя собственной эстрогеноподобной активности, блокирует трофическое действие эстрогенов за счет подавления активности эстроген-рецепторов с последующей их деградацией. Также снижает экспрессию рецепторов прогестерона.

Оказывает незначительное стимулирующее действие на клетки эндометрия и костную ткань.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь натощак до 98% абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 4–7 ч. Связь с белками плазмы составляет 99%.

Метаболизм в печени.

Период полувыведения составляет 14 дней. Элиминация с фекалиями в виде неактивных метаболитов.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для лечения местнораспространенного или диссеминированного рака молочной железы с положительными рецепторами эстрогенов. Используется для лечения рака эндометрия.

МКБ-10

- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C51–C58.C54.1 Злокачественное новообразование эндометрия.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Нарушения функции печени, индивидуальная непереносимость, детский возраст до 18 лет (отсутствуют данные по эффективности и безопасности).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), катаракта, тромбоз глубоких вен, гиперлипидемия, гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория D. Противопоказан при беременности и в период лактации.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 20–40 мг 1–2 раза в сутки.
Высшая суточная доза: 40 мг.
Высшая разовая доза: 20 мг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: головная боль, астения, редко — депрессия.

Сердечно-сосудистая система: приливы (ощущение жара), тромбоэмболия.

Пищеварительная система: тошнота, рвота, анорексия, гепатит.

Дерматологические реакции: сыпь, алопеция.

Мочевыводящая система: задержка жидкости, инфекции мочевыводящих путей.

Репродуктивная система: галакторея, лейкорея, влагалищное кровотечение, влагалищный монилиаз.

Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.
Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Усиливает эффект антикоагулянтов кумаринового ряда.

Снижает эффект анастрозола за счет снижения его концентрации в плазме крови.

При одновременном применении с цитостатиками повышается риск развития тромбоэмболии.

Бромокриптин повышает содержание тамоксифена в плазме крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Тамоксифен вызывает овуляцию, поэтому женщинам, проходящим лечение, рекомендуется пользоваться надежными методами контрацепции.

Препарат неэффективен при появлении метастазов, особенно в печени.

При лечении не рекомендуются вождение транспортных средств и работа с движущимися механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Тестостерон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Андрогены, антиандрогены.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- G.03.B.A Производные 3-оксоандростена.
- G.03.B.A.03 Тестостерон.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Основной андроген. Физиологические эффекты обусловлены сочетанным действием самого тестостерона и его метаболитов с андрогенной (дигидротестостерон) и эстрогенной (эстрадиол) активностью. В органах-мишенях (предстательная железа, семенные пузырьки, кожа и др.) восстанавливается 5α-редуктазой до 5α-дигидротестостерона, который специфически взаимодействует с рецепторами андрогенов на поверхности клеток и проникает в ядро. В некоторых тканях (в том числе в гипоталамусе) превращается в эстрадиол.

Основные эффекты тестостерона: *андрогенный* (рост и развитие половых органов, стимуляция их деятельности, проявление вторичных половых признаков, обеспечение эректильной функции), *анаболический* (поддержание мышечной массы и регуляция массы жировой ткани, стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах; поддержание плотности костной ткани), *антигонадотропный* (подавление секреции гонадотропинов), *репродуктивный* (поддержание сперматогенеза), *психофизиологический* (обеспечение полового влечения, формирование стереотипа полового поведения, настроения, психостимулирующее действие), *гемопоэтический* (стимуляция выработки эритропоэтина в почках, эритропоэза в красном костном мозге).

У мужчин с гипогонадизмом андрогенная терапия приводит к клинически значимому увеличению концентрации в плазме тестостерона, дигидротестостерона, андростендиона, снижению содержания глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона, а у мужчин с первичным (гипергонадотропным) гипогонадизмом нормализует концентрацию гонадотропина. Улучшается половая функция, повышается либидо, снижается масса жировой ткани, увеличивается нежировая масса тела, возрастает минеральная плотность костной ткани, улучшается психофизиологическое состояние.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсорбция тестостерона со слизистых оболочек и кожи высокая и зависит от лекарственной формы. Применяется в виде тестостерона ундеканоата (внутрь, внутримышечно) и активного тестостерона (накожно).

Около 98% циркулирующего тестостерона связывается с ГСПС и альбумином. Биологически активной считается только свободная фракция тестостерона. Биотрансформация до неактивных метаболитов происходит в печени. После введения меченого тестостерона около 90% радиоактивности определяется в моче в виде глюкуронидных и сульфатных кислотных конъюгатов. Определяемые в моче продукты включают андростерон и этиохоланолон. 6% активного вещества после прохождения кишечно-печеночной циркуляции обнаруживается в фекалиях.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Тестостерон, образующийся из тестостерона ундеканоата в результате расщепления эфирной связи, метаболизируется и выводится из организма теми же путями, что и эндогенный тестостерон. Ундекановая кислота метаболизируется путем β-окисления так же, как и другие алифатические карбоновые кислоты.

Особенности фармакокинетики при различных путях введения

После приема внутрь значительная часть тестостерона (в виде эфира ундеканоата) всасывается в тонкой кишке и поступает в лимфатическую систему, тем самым частично минуя первичное прохождение через печень. Из лимфатической системы тестостерона ундеканоат поступает в плазму. В плазме и тканях в результате гидролиза высвобождаются натуральные мужские половые гормоны тестостерон и дигидротестостерон.

Однократный прием 80–160 мг тестостерона ундеканоата приводит к клинически значимому увеличению общей плазменной концентрации тестостерона, максимальная концентрация составляет приблизительно 40 нмоль/л и достигается через 4–5 ч после приема. Повышенная концентрация тестостерона сохраняется не менее 8 ч. Период полувыведения — от 10 до 100 мин.

После внутримышечного введения тестостерона ундеканоат постепенно высвобождается из депо-формы (масляного раствора) и почти полностью расщепляется сывороточными эстеразами на тестостерон и ундекановую кислоту. Уже на следующий день отмечается повышение сывороточной концентрации тестостерона.

По данным двух исследований, у мужчин с гипогонадизмом после однократной внутримышечной инъекции 1000 мг тестостерона ундеканоата средние значения максимальной концентрации тестостерона, составляющие 45 и 24 нмоль/л, определяются через 7 и 14 дней соответственно. Постмаксимальные уровни тестостерона снижаются с периодом полувыведения, составляющим приблизительно 53 дня.

После повторных внутрмышечных инъекциях 1000 мг тестостерона ундеканоата мужчинам с гипогонадизмом с интервалом между инъекциями 10 нед равновесная концентрация достигалась между 3-й и 5-й инъекциями. Средние значения максимальной и минимальной концентрации тестостерона в равновесном состоянии составляли около 42 и 17 нмоль/л соответственно. Постмаксимальные уровни тестостерона в сыворотке снижались с периодом полувыведения, составляющим примерно 90 дней, что соответствует скорости высвобождения вещества из депо.

При накожном нанесении степень абсорбции тестостерона составляет от 9 до 14% от нанесенной дозы. После всасывания через кожу тестостерон поступает в системный кровоток в относительно постоянных концентрациях в течение 24-часового цикла. Суточные колебания концентраций тестостерона имеют такую же амплитуду, как и циркадианные изменения содержания эндогенного тестостерона. Наружное применение тестостерона позволяет избежать пиков распределения в крови, возникающих при инъекционном способе его введения. В противоположность пероральной терапии андрогенами, наружное применение тестостерона не вызывает повышения концентраций стероидов в печени выше физиологических норм.

Применение 50 мг тестостерона наружно вызывает среднее увеличение его концентрации в плазме приблизительно на 2,5 нг/мл (8,7 нмоль/л). После прекращения лечения концентрация тестостерона начинает снижаться примерно через 24 ч после последнего использования. Концентрация возвращается к исходному уровню примерно через 72–96 ч после нанесения последней дозы. Основными активными метаболитами тестостерона при накожном его нанесении являются дигидротестостерон и эстрадиол.

ПОКАЗАНИЯ

Гормонозаместительная терапия при нарушениях, связанных с дефицитом тестостерона: посткастрационный синдром, евнухоидизм, гипопитуитаризм, эндокринная

https://t.me/medicina_free

импотенция, некоторые формы бесплодия, связанные с нарушением сперматогенеза, климактерические симптомы у мужчин (снижение либидо и физической активности, ухудшение общего самочувствия), маскулинизация у транссексуалов.

Терапия тестостероном показана мужчинам при остеопорозе, вызванном дефицитом андрогенов.

МКБ-10

- IV.E20–E35.E23.0 Гипопитуитаризм.
- IV.E20–E35.E25 Адреногенитальные расстройства.
- IV.E20–E35.E29 Дисфункция яичек.
- IV.E20–E35.E29.1 Гипофункция яичек.
- V.F50–F59.F52.2 Недостаточность генитальной реакции.
- XIII.M80–M85.M81.9 Остеопороз неуточненный.
- XIII.M80–M85.M82.1* Остеопороз при эндокринных нарушениях (E00–E34+).
- XIV.N40–N51.N46 Мужское бесплодие.
- XIV.N40–N51.N50.8 Другие специфические болезни мужских половых органов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, верифицированная или подозреваемая карцинома предстательной железы или грудной железы, гиперкальциемия, сопутствующая злокачественным опухолям, опухоли печени (в настоящее время или в анамнезе), беременность и лактация.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Латентная или выраженная сердечная недостаточность, нарушение функции почек, артериальная гипертензия, синдром апноэ, эпилепсия, мигрень (в настоящее время или в анамнезе); доброкачественная гипертрофия предстательной железы.

Применять с осторожностью у мальчиков в препубертатном периоде (риск преждевременного закрытия эпифизов и ускоренного полового созревания).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Противопоказан при беременности (возможна маскулинизация плода) и в период лактации.

Категория действия на плод по FDA — X.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозу подбирают индивидуально, в зависимости от пути введения и клинического эффекта.

Внутрь

Как правило, начальная доза для взрослых составляет 120–160 мг/сут в течение 2–3 нед, поддерживающая доза — 40–120 мг/сут. Для улучшения всасывания принимать следует во время еды.

Внутримышечно

1000 мг тестостерона ундеканоата 1 раз в 10–14 нед. Такая частота инъекций обеспечивает поддержание достаточного уровня тестостерона, его кумуляция не происходит. Перед началом лечения рекомендуется определить содержание тестостерона в сыворотке крови. В конце интервала между инъекциями также следует оценить уровень тестостерона. Если он ниже нормальных показателей, это может свидетельствовать о необходимости сокращения интервала между инъекциями. При высоких концентрациях следует рассмотреть вопрос о целесообразности увеличения данного интервала.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Наружно

Рекомендованную дозу тестостерона (50 мг) в виде геля наносят на кожу плеч, предплечий и/или живота 1 раз в день примерно в одно и то же время (предпочтительно утром). Индивидуальная дневная доза может корректироваться в зависимости от клинических и лабораторных показателей, но не должна превышать 100 мг тестостерона в день. Коррекция режима дозирования должна проводиться ступенчато — по 25 мг тестостерона в день.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

У *мальчиков* в препубертатном периоде: преждевременное половое созревание; преждевременное закрытие зон роста костей; повышенная частота эрекций и увеличение размеров полового члена.

У мужчин: приапизм, повышенное половое возбуждение, олигоспермия, снижение объема эякулята.

У всех пациентов: задержка натрия и воды, полицитемия.

ОБЩИЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ТЕРАПИЕЙ АНДРОГЕНАМИ

При наличии новообразований доброкачественных, злокачественных и неопределенных (включая кисты и полипы) — рак простаты (прогрессирование субклинического течения рака простаты).

Со стороны кровеносной и лимфатической систем: полицитемия.

Со стороны метаболизма: задержка жидкости.

Со стороны ЦНС: головокружение, головная боль.

Психические нарушения: депрессия, нервозность, нарушения настроения, увеличение или уменьшение либидо.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей: тошнота, диарея, боли или дискомфорт в области живота, нарушения функции печени.

Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: боль в ногах, миалгия.

Со стороны кожи и подкожной ткани: зуд, акне, при наружном применении — кожные реакции в месте нанесения (раздражение, эритема).

Со стороны половой системы и молочных желез: гинекомастия, олигоспермия, приапизм, увеличение размера простаты.

Лабораторные показатели: отклонения от нормы показателей функции печени, изменение липидного профиля (уменьшение содержания ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов в плазме крови), увеличение концентрации специфического антигена простаты.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

При приеме *внутрь*: симптомы — нарушения со стороны ЖКТ. Лечение: промывание желудка, симптоматическая терапия.

При *внутримышечном* введении: лечение — приостановка терапии или снижения дозы.

При *наружном* применении случаев передозировки не зафиксировано.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Индукторы микросомальных ферментов печени могут снизить, а ингибиторы этих ферментов — повысить концентрацию тестостерона. Может потребоваться корректировка его дозы при совместном применении с такими препаратами.

Андрогены могут увеличить толерантность к глюкозе и уменьшить необходимость в инсулине или других гипогликемических средствах у пациентов с сахарным диа-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

бетом. Такие пациенты должны проходить специальное обследование до лечения андрогенами, периодически во время лечения и по его окончании.

Андрогены могут усиливать действие антикоагулянтов кумаринового ряда. Следует проводить постоянный мониторинг протромбинового времени, при необходимости — снижать дозу антикоагулянтов.

Применение тестостерона одновременно с АКТГ или ГКС может усиливать образование отеков, особенно у пациентов с заболеваниями печени или сердечно-сосудистой системы, а также у пациентов, предрасположенных к отекам.

Андрогены могут снижать концентрацию тироксинсвязывающего глобулина, в результате снижается содержание общего T_4 в сыворотке и повышается связывание T_3 и T_4. При этом уровни свободных гормонов щитовидной железы остаются неизменными, а клинические проявления нарушения ее функции отсутствуют.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При назначении тестостерона внутрь или внутримышечно пациентам необходимо проводить регулярное ректальное исследование простаты (для исключения доброкачественной гиперплазии, бессимптомного рака предстательной железы, карциномы простаты), а также определять гематокрит и уровень гемоглобина (для исключения полицитемии). У мальчиков в препубертатном периоде следует мониторировать рост тела и половое развитие (из-за риска преждевременного закрытия эпифизов длинных трубчатых костей и ускоренного полового созревания).

У пациентов с гипогонадизмом, получающих лечение тестостероном, особенно у страдающих ожирением и хроническими респираторными заболеваниями, повышается риск развития апноэ во сне.

Следует осуществлять мониторинг некоторых категорий пациентов (особенно пожилого возраста):

1) пациентов с опухолями (раком грудной железы, гипернефромой, раком бронхов и костными метастазами), у которых может возникать спонтанная гиперкальциемия, в том числе при терапии андрогенами. Гиперкальциемия может свидетельствовать о положительном ответе опухоли на гормональную терапию. Тем не менее сначала следует провести лечение гиперкальциемии, а после восстановления нормальной концентрации кальция можно возобновить гормональную терапию;
2) пациентов с существующими заболеваниями сердца, почек, печени или с сердечной, почечной или печеночной недостаточностью, у которых лечение андрогенами может приводить к развитию отеков с хронической сердечной недостаточностью или без нее. В подобных случаях лечение андрогенами должно быть немедленно прекращено;
3) пациентов с сахарным диабетом, у которых тестостерон может увеличить толерантность к глюкозе;
4) пациентов, принимающих антикоагулянты, действие которых может усиливать тестостерон.

Применение тестостерона у спортсменов

Спортсменам, участвующим в соревнованиях под контролем Всемирного антидопингового агентства (ВАДА), следует перед началом лечения тестостероном ознакомиться с правилами ВАДА, так как прием андрогена может повлиять на результаты антидопингового контроля. Не следует применять тестостерон для повышения спортивных результатов, это представляет серьезный риск для здоровья.

В случае появления андрогенозависимых побочных эффектов лечение следует прекратить. После их исчезновения следует возобновить лечение более низкими дозами. Применение экзогенного тестостерона может влиять на результаты некоторых лабораторных тестов.

https://t.me/medicina_free

Наружно андрогенную терапию следует назначать только при недостаточности тестостерона, сопровождающейся такими клиническими проявлениями, как регрессия вторичных половых признаков, изменение строения тела, астения, снижение либидо, эректильная дисфункция и так далее, и *не использовать* для лечения мужского бесплодия или эректильной дисфункции, не связанной с недостаточностью тестостерона. Если у пациента развивается тяжелая местная реакция, лечение должно быть прекращено. Пациента необходимо информировать, что при назначении тестостерона наружно существует потенциальная возможность его передачи другому лицу. Чтобы гарантировать безопасность партнеру пациент должен: соблюдать интервал между накожным нанесением тестостерона и половым актом, надевать в период контакта одежду, покрывающую место нанесения, или принимать душ перед половым актом.

В случае беременности партнерши пациенту необходимо внимательнее относиться к соблюдению мер предосторожности. Беременные женщины должны избегать любого контакта тестостерона с кожей. В случае контакта женщине необходимо как можно скорее промыть водой с мылом участок кожи, на который попал гель. При контакте с детьми пациентам, применяющим тестостерон наружно, рекомендуют носить одежду, покрывающую место нанесения тестостерона.

Андрогенная терапия не оказывает влияния на способность к управлению автотранспортом и работе с механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Трипторелин

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.
- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.02.A.E.04 Трипторелин.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический аналог рилизинг-фактора ЛГ. Подобно природному гонадотропин-рилизинг-гормону, продуцируемому гипоталамусом, стимулирует высвобождение ЛГ и ФСГ из передней доли гипофиза. При длительном применении приводит к полной блокаде гонадотропной функции гипофиза с подавлением секреции лутропина и ФСГ (химической кастрации). При раке предстательной железы высвобождение ФСГ и лутропина альфа вызывает транзиторное повышение концентрации тестостерона, но после подавления секреции ФСГ и ЛГ (в течение 4 нед с начала лечения) концентрация тестостерона в крови снижается до посткастрационной. У женщин (при эндометриозе, раке молочной железы) начальное высвобождение ФСГ и ЛГ приводит к транзиторному повышению концентрации эстрадиола, но после подавления их продукции происходят уменьшение размеров и подавление функций яичников, уменьшение размеров матки и молочных желез, инактивация и атрофия эндометрия (в том числе эктопического), а также регресс гормонозависимых опухолей. Аменорея обычно развивается в течение 4–8 нед после начала лечения. Максимальный эффект развивается на 3-й неделе и сохраняется на протяжении всего периода лечения (обратим после его прекращения). Менструация обычно наступает не ранее чем через 3 мес после завершающей инъекции.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Биодоступность при внутримышечном и подкожном введении — 38,8 и 69% соответственно. Микросомальные ферменты печени (в частности, цитохромы P450) не участвуют в метаболизме; роль других ферментов, метаболизирующих препарат, неизвестна. Период полувыведения (после внутривенного введения в дозе 0,5 мг) — 2,81 ч (у мужчин с нормальной функцией почек и клиренсом креатинина — 150 мл/мин). Элиминируется (после внутривенного введения в дозе 0,5 мг) с желчью и почками (42% — в виде неизмененного вещества, до 62% — при снижении клиренса креатинина и печеночной недостаточности).

ПОКАЗАНИЯ

Лечение местнораспространенного рака предстательной железы в монотерапии или в качестве адъювантного средства на фоне лучевой терапии.

Лечение метастатического рака предстательной железы.

Генитальный и экстрагенитальный эндометриоз (стадии I–IV).

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- XIV.N80–N98.N80 Эндометриоз.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к трипторелину и другим аналогам рилизинг-факторов гонадотропинов.

Гормононезависимый рак простаты.

Состояние после хирургической кастрации (при раке простаты).

Беременность, кормление грудью.

Клинически выраженный остеопороз или высокий риск его развития у женщин.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью следует назначать препарат при остеопорозе, женщинам с синдромом поликистоза яичников.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Перед началом лечения необходимо исключить беременность. Исследования у человека не проводились. Ввиду потенциальной угрозы для плода женщинам детородного возраста в течение первого месяца лечения трипторелином рекомендовано использовать методы негормональной контрацепции. Нет сведений о проникновении в грудное молоко. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения трипторелином кормление грудью рекомендовано прекратить.

Рекомендации по FDA — категория X.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

При раке предстательной железы трипторелин вводят внутримышечно в дозе 11,25 мг каждые 3 мес. При лечении в комбинации с лучевой терапией длительная антиандрогенная терапия (3 года) является предпочтительнее краткосрочной антиандрогенной терапии (6 мес).

При эндометриозе препарат вводят внутримышечно в дозе 11,25 мг каждые 3 мес. Лечение необходимо начинать в первые 5 дней менструального цикла. Продолжительность лечения зависит от степени тяжести эндометриоза и наблюдаемой клинической картины (функциональных и анатомических изменений) на фоне терапии. Как правило, лечение проводится на протяжении 3–6 мес. Не рекомендуется проводить повторный курс лечения трипторелином или другим аналогом гонадотропин-рилизинг-гормона.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

В большинстве случаев обусловлены гипоэстрогенией у женщин и гипотестостеронизмом у мужчин.

Гематологические: анемия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.

Со стороны ЖКТ: рвота, диарея, тошнота.

Со стороны мочевыводящих путей: задержка мочи, инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, эмоциональная лабильность, утомляемость, бессонница, депрессия, раздражительность, парестезии, нарушения зрения.

Дерматологические: боли в месте инъекции, кожный зуд.

Гиперчувствительность (пациенты, гиперчувствительные к другим аналогам рилизинг-факторов — бусерелину, лейпрорелину, гозерелину — или природному рилизинг-фактору гонадотропина, могут быть гиперчувствительны к трипторелину): ангионевротический отек, анафилактический шок, аллергические реакции.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не описана.

Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Исследования взаимодействия трипторелина не проводились, но не следует одновременно применять средства, увеличивающие уровень пролактина, поскольку гиперпролактинемия способствует снижению количества рецепторов рилизинг-факторов гонадотропинов.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечением трипторелином рака простаты должны руководить специалисты, имеющие опыт эндокринной терапии опухолей.

Следует соотносить потенциальный риск и пользу использования трипторелина при состояниях, сопровождающихся снижением минеральной плотности костной ткани (в том числе при остеопорозе, хроническом алкоголизме, курении, семейном тяжелом остеопорозе, длительном приеме противосудорожных средств, глюкокортикоидов, снижающих минеральную плотность костной ткани), недиагностическом маточном кровотечении (применение гозерелина может затруднить диагностику); обструкции мочевыводящих путей в анамнезе — необходим тщательный мониторинг в течение первого месяца лечения); метастатическом поражении позвоночника (возможно развитие компрессии спинного мозга); синдроме поликистозных яичников (риск возникновения синдрома гиперстимуляции яичников).

Мониторинг беременности (при лечении эндометриоза и начале терапии не в первый день менструального цикла, при нерегулярном менструальном цикле или изменении интервалов введения), концентрации простатического специфического антигена и тестостерона в крови (периодически во время лечения рака простаты для уточнения ответа на лечение), остеосцинтиграфии (при раке простаты и риске метастазирования в позвоночник), лучевых исследований (внутривенная урография, компьютерная томография, УЗИ для диагностики обструктивной уропатии), размеров миомы, роста фолликулов в лютеиновую фазу (особенно при синдроме поликистозных яичников для предотвращения их гиперстимуляции).

При исследовании функций гонадотропинов гипофиза и гонад необходимо учитывать, что в терапевтических дозах трипторелин подавляет гипофизарно-гонадную регуляторную систему.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Флутамид

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Андрогены, антиандрогены.
- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.02.B.B.01 Флутамид.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Антиандрогенное, противоопухолевое действие.

Конкурентно блокирует андрогенные рецепторы клеток тканей-мишеней и препятствует связыванию с ними андрогенов. Предупреждает проявление биологических эффектов андрогенов в андрогенчувствительных органах (в том числе предстательная железа и семенные пузырьки). После приема флутамида отмечается повышение плазменных уровней тестостерона и эстрадиола. Способность флутамида препятствовать действию тестостерона на клеточном уровне служит дополнением к лекарственной кастрации, вызываемой аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона.

При наружном применении препятствует росту волос. Эффект достигается через 2–3 мес и проявляется истончением и просветлением волос, облегчением их эпиляции, замедлением роста, частичном выпадении.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь быстро и полностью всасывается из ЖКТ. Метаболизируется в печени. Идентифицированы по крайней мере 6 метаболитов. Основной метаболит, обнаруживаемый в плазме крови, — α-гидроксилированное производное (2-оксифлутамид), является биологически активным. Связывание с белками плазмы составляет 94–96% (флутамид) и 92–94% (2-оксифлутамид). Максимальная концентрация 2-оксифлутамида — 2 ч. Период полувыведения 2-оксифлутамида — 6 ч (у пациентов пожилого возраста — 8 ч после однократного приема и 9,6 ч при достижении стабильной концентрации). Выводится преимущественно почками в виде метаболитов, 4,2% — с фекалиями в течение 72 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Таблетки: паллиативное лечение прогрессирующего рака предстательной железы (в том числе с метастазами) в виде монотерапии (при выполнении или без орхиэктомии) или в комбинации с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона; лечение местнораспространенного рака предстательной железы B2-C2 (T2b – T4). Дифференциальная диагностика гипогонадизма у мужчин.

Мазь: гирсутизм.

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- XII.L60–L75.L68.0 Гирсутизм.
- XXI.Z40–Z54.Z51.5 Паллиативная помощь.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

При приеме *внутрь*: гиперчувствительность, тяжелые заболевания печени, почек, щитовидной железы. Детский возраст (безопасность и эффективность применения не установлены).

Наружно (мазь): заболевания почек, беременность.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Сердечно-сосудистые заболевания, склонность к тромбозам, сниженная функция печени. Состояния, предрасполагающие к интоксикации анилином (один из метаболитов флутамида — метиланилиновое производное): дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, курение, гемоглобинопатия (М-гемоглобин).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA категория — X. Ввиду потенциального риска для плода (феминизация плодов мужского пола) женщинам детородного возраста во время лечения рекомендовано использовать контрацептивы.

Сведений о проникновении в грудное молоко нет. Ввиду потенциального риска нежелательного воздействия на ребенка во время лечения флутамидом кормление грудью рекомендовано прекратить.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь: рак предстательной железы — по 250 мг 3 раза в сутки; дифференциальная диагностика мужского гипогонадизма — по 10 мг/кг в сутки в 3 приема в течение 3 дней, с исследованием суточной экскреции лютропина и/или суммарных гонадотропинов до и на фоне третьего дня приема препарата. Допустимо проведение пробы в течение 5 дней, с исследованием суточной экскреции лютропина и суммарных гонадотропинов на фоне пятого дня приема.

Наружно: мазь наносят тонким слоем, слегка втирая, на участки кожи лица с избыточным оволосением, 2–3 раза в сутки; после достижения эффекта (2–3 мес) мазь можно применять 1 раз в сутки. Лечение проводится курсами продолжительностью 6–8 мес с перерывом 1 мес.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны *эндокринной системы*: гинекомастия и/или галакторея, снижение либидо, импотенция.

Со стороны *пищеварительной системы*: тошнота, рвота, желтуха, диарея, повышение активности печеночных трансаминаз, повышение или отсутствие аппетита.

Со стороны *водно-электролитного обмена*: задержка жидкости.

Прочие: редко — головная боль, тромбоэмболия, нарушение функции почек, нарушения сна, подкожные кровоизлияния, волчаночноподобный синдром, метгемоглобинемия, подавление сперматогенеза (при длительном лечении), парестезия.

При наружном применении: кожные аллергические реакции (покраснение, ощущение жжения, сыпь).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Доза, прием которой угрожал бы жизни, не определена. Дозы, не превышающие 1500 мг/сут (в 2 раза превышают рекомендуемые) и назначавшиеся в рамках клинических исследований в течение 36 нед, вызывают гинекомастию, напряжение грудных желез и повышение активности печеночных ферментов (отмечают при назначении в рекомендуемых дозах).

Острая передозировка: снижение активности, пилоэрекция, атаксия, слезотечение, анорексия, рвота, метгемоглобинемия, замедление дыхания.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Хроническая интоксикация у собак: поражение миокарда в виде хронической миксоматозной дегенерации, внутрипредсердный фиброз, ацидофильная дегенерация миокарда, васкулит и периваскулит.

Специфического антидота нет.

Симптоматическое лечение, индукция рвоты, мониторинг жизненно важных функций.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Амфотерицин B. При сочетанном применении возрастает риск поражения почек и вероятность развития бронхоспазма и гипотензии.

Бусульфан. На фоне флутамида повышается риск развития веноокклюзионной болезни печени.

Варфарин. Флутамид усиливает эффект варфарина; при сочетанном применении может потребоваться снижение дозы.

Дакарбазин усиливает (взаимно) вероятность поражения печени.

Дакарбазин. Флутамид усиливает (взаимно) риск проявления гепатотоксичности.

Доксорубицин. Усиливает (взаимно) риск развития побочных явлений.

При совместном применении теофиллина и флутамида может повышаться концентрация теофиллина в крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При лечении рака предстательной железы необходимо контролировать функцию печени (лабораторные анализы следует проводить 1 раз в месяц в течение первых 4 мес и далее регулярно). В случае повышения уровня печеночных ферментов в 2–3 раза по сравнению с верхним пределом нормальных значений и/или появления желтухи при отсутствии метастазов в печень, применение флутамида следует прекратить. При появлении первых симптомов нарушения функции печени, таких как кожный зуд, потемнение мочи, тошнота, рвота, стойкая потеря аппетита, пожелтение кожных покровов или белков глаз, болезненные ощущения в правом подреберье или гриппоподобные симптомы неясного происхождения, следует немедленно обратиться к врачу.

При оценке результатов дифференциальной диагностики мужского гипогонадизма необходимо ориентироваться на следующие показатели: у здоровых людей при нормальной базальной экскреции гонадотропинов после введения препарата наблюдается увеличение их выделения в 1,5 раза и более; при первичном гипогонадизме исходная экскреция гонадотропинов значительно повышена, реже — нормальная, применение препарата приводит к дальнейшему увеличению их выделения в 1,5–2 раза и более; при вторичном гипогонадизме исходная экскреция гонадотропинов снижена, реже — нормальная, существенного увеличения их выделения после приема препарата не наблюдается.

Применение флутамида у человека приводит к уменьшению числа сперматозоидов.

Может наблюдаться изменение окраски мочи от янтарной до желто-зеленой.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Хлорамбуцил

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Алкилирующие средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.01.A.A.02 Хлорамбуцил.

ФАРМАКОДИНАМИКА

В ядрах опухолевых клеток производит алкилирующее действие на молекулы ДНК, разъединяя цепочки нуклеотидов. В результате синтез ДНК в опухолевых клетках прекращается.

Подавляет синтез лимфоцитов, в меньшей степени — нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь натощак полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 0,25–2 ч. Связь с белками плазмы составляет 99%.

Метаболизм в печени до активного метаболита — фенилуксусного иприта.

Период полувыведения составляет 1,5 ч; для активного метаболита — 2,5 ч. Элиминация почками.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется для лечения лимфогранулематоза, болезни Ходжкина, хронического лимфолейкоза, макроглобулинемии Вальденстрема, рака молочной железы, неоперабельной аденокарциномы яичников, хорионэпителиомы матки, нефротического синдрома.

МКБ-10

- II.C51–C58.C54.9 Злокачественное новообразование тела матки неуточненной локализации.
- II.C81–C96.C88.0 Макроглобулинемия Вальденстрема.
- II.C81–C96.C96.0 Болезнь Леттерера–Сиве (Нелипидный ретикулоэндотелиоз, ретикулез).
- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- II.C51–C58.C56 Злокачественное новообразование яичника.
- II.C51–C58.C58 Злокачественное новообразование плаценты.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- II.C81–C96.C82 Фолликулярная [нодулярная] неходжскинская лимфома.
- II.C81–C96.C83 Диффузная неходжкинская лимфома.
- II.C81–C96.C84 Периферические и кожные Т-клеточные лимфомы.
- II.C81–C96.C85 Другие и неуточненные типы неходжкинской лимфомы.
- II.C81–C96.C85.0 Лимфосаркома.
- II.C81–C96.C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз.
- II.C81–C96.C91.4 Волосатоклеточный лейкоз (Лейкемический ретикулоэндотелиоз).

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- II.C81–C96.C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз].
- XIV.N00–N08.N04 Нефротический синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Печеночная и почечная недостаточность, эпилепсия, гипоплазия костного мозга, индивидуальная непереносимость.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Предшествующая (менее чем за 4–6 нед) лучевая терапия, мочекаменная болезнь, ветряная оспа, опоясывающий лишай, подагра, травма головы, гиперурикемия, гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория D. Противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, по 0,1–0,2 мг на 1 кг массы тела. Схема лечения определяется индивидуально.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: тремор, галлюцинации, нарушения мозгового кровообращения, периферическая невропатия, судорожные припадки у детей с нефротическим синдромом.

Дыхательная система: одышка, кашель, интерстициальная пневмония и фиброз.

Система кроветворения: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, редко — необратимая аплазия костного мозга.

Сердечно-сосудистая система: отеки, кровоизлияния, кровотечения.

Пищеварительная система: изъязвление слизистой оболочки рта, желтуха, нарушение функции печени

Костно-мышечная система: боль в пояснице, артралгия, мышечная дрожь.

Дерматологические реакции: токсический эпидермальный некроз, сыпь, многоморфная эритема.

Мочевыводящая система: асептический цистит, гематурия, гиперурикемия, дизурические расстройства.

Репродуктивная система: тератогенное действие, азооспермия, аменорея.

Вторичная малигнизация, аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Атаксия, судорожные припадки, панцитопения.

Лечение симптоматическое, гемотрансфузия по показаниям.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Снижает эффект аллопуринола, пробенецида, колхицина, сульфинпиразона.

Понижает судорожный порог при одновременном применении с ингибиторами моноаминоксидазы, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами.

При одновременном применении с ловастатином возрастает риск развития острой почечной недостаточности и некроза скелетных мышц.

Повышает токсичность фенилбутазон.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Лечение проводится под контролем общего анализа крови — перед лечением и ежедневно во время курса терапии.

Миелосупрессия, вызванная приемом препарата, приводит к возникновению бактериальных инфекций, снижает регенеративные процессы заживления ран, способствует кровоточивости десен. Рекомендуется перед началом химиотерапии провести санацию ротовой полости.

При лечении не рекомендуется вождение транспортных средств и работа с движущимися механизмами.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Цетрореликс

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

АТХ

- H.01.C.C.02 Цетрореликс.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Дозозависимый конкурентный ингибитор клеток-гонадотрофов аденогипофиза. Связывается с мембранными рецепторами клеток гипофиза, снижая высвобождение фолликулостимулирующего и лютеинового гормонов, тем самым предотвращает нежелательную преждевременную овуляцию (незрелой яйцеклетки) в период гормонального лечения бесплодия.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После подкожного введения максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Биодоступность составляет 86%. Связь с белками плазмы составляет 86%.

Расщепляется пептидами плазмы крови.

Период полувыведения имеет дозозависимый характер и колеблется от 2,4 до 108 ч. Элиминация почками.

ПОКАЗАНИЯ

Применяется с целью предотвращения преждевременной овуляции у пациенток, подвергающихся вспомогательным репродуктивным мероприятиям.

МКБ-10

- XIV.N80–N98.N97 Женское бесплодие.
- XXI.Z30–Z39.Z31.1 Искусственное оплодотворение.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Почечная и печеночная недостаточность, постменопауза, индивидуальная непереносимость, детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Гиперчувствительность.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Рекомендации по FDA — категория X. Противопоказан при беременности и в период лактации.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Подкожно, в нижнюю часть брюшной стенки по 0,25 мг 1 раз в сутки утром или вечером, по 3 мг однократно — во время перехода от ранней к средней фолликулярной фазе.

Высшая суточная доза: 3 мг.

Высшая разовая доза: 3 мг.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Центральная и периферическая нервная система: головная боль.
Дыхательная система: кашель.
Сердечно-сосудистая система: артериальная гипотензия.
Пищеварительная система: тошнота.
Дерматологические реакции: редко — сильный зуд.
Аллергические реакции.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаи передозировки не описаны.
Лечение симптоматическое.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Клинически значимых взаимодействий не описано.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Цетрореликса ацетат назначается врачом с опытом лечения нарушений репродуктивной функции, лечение проводится в специализированном центре.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Циклофосфамид

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Алкилирующие средства.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- L.01.A.A.01 Циклофосфамид.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Противоопухолевое средство алкилирующего действия. Оказывает цитостатическое и иммунодепрессивное действие. Противоопухолевое действие реализуется непосредственно в клетках опухоли, где циклофосфамид биотрансформируется под действием фосфатаз с образованием активного метаболита, обладающего алкилирующим действием.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Хорошо всасывается после приема внутрь (биодоступность 75%). Мало связывается с белками (12–14%), но для некоторых активных производных связывание составляет 60% и более. Биотрансформируется в печени (включая начальную активацию и последующее превращение) с образованием активных метаболитов. Проходит через плацентарный барьер, проникает в грудное молоко. Период полувыведения циклофосфамида — 3–12 ч. После внутривенного введения время достижения максимальной концентрации в плазме (для метаболитов) составляет 2–3 ч. Экскретируется в основном с мочой в виде метаболитов (хлоруксусная кислота, акролеин и др.) и в неизмененном виде (5–25%); удаляется при проведении диализа. На фоне почечной недостаточности усиление выраженности токсических эффектов не наблюдалось.

ПОКАЗАНИЯ

Мелкоклеточный рак легкого, рак яичников, шейки и тела матки, молочной железы, мочевого пузыря, предстательной железы, семинома яичка; нейробластома, ретинобластома, ангиосаркома, ретикулосаркома, лимфосаркома, хронический лимфо- и миелолейкоз, острый лимфобластный, миелобластный, монобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы, миеломная болезнь, опухоль Вильмса, опухоль Юинга, саркома мягких тканей, остеогенная саркома, герминогенные опухоли, грибовидный микоз; аутоиммунные заболевания, включая системные заболевания соединительной ткани, в том числе ревматоидный артрит, псориатический артрит, аутоиммунная гемолитическая анемия, нефротический синдром, подавление реакции отторжения трансплантата.

МКБ-10

- II.C64–C68.C67 Злокачественное новообразование мочевого пузыря.
- II.C64–C68.C64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки.
- II.C60–C63.C62 Злокачественное новообразование яичка.
- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- II.C51–C58.C53 Злокачественное новообразование шейки матки.
- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

- II.C40–C41 Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей.
- II.C30–C39.C34 Злокачественное новообразование бронхов и легких.
- II.C81–C96.C81 Болезнь Ходжкина [лимфогранулематоз].
- II.C81–C96.C83 Диффузная неходжкинская лимфома.
- II.C81–C96.C84.0 Грибовидный микоз.
- II.C81–C96.C85.0 Лимфосаркома.
- II.C81–C96.C95 Лейкоз неуточненного клеточного типа.
- II.C81–C96.C92.1 Хронический миелоидный лейкоз.
- II.C81–C96.C92.0 Острый миелоидный лейкоз.
- II.C81–C96.C92 Миелоидный лейкоз [миелолейкоз].
- II.C81–C96.C91.1 Хронический лимфоцитарный лейкоз.
- II.C81-C96.C91.0 Острый лимфобластный лейкоз.
- II.C81–C96.C91 Лимфоидный лейкоз [лимфолейкоз].
- XIII.M05–M14.M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный.
- XIV.N00–N08.N04 Нефротический синдром.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тяжелые нарушения функции почек, гипоплазия костного мозга, лейкопения (число лейкоцитов менее $3{,}5 \cdot 10^9$/л) и/или тромбоцитопения (число тромбоцитов менее $120 \cdot 10^9$/л), выраженная анемия, выраженная кахексия, терминальные стадии онкологических заболеваний, беременность, кормление грудью.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Оценка соотношения риск/польза важна при необходимости назначения в следующих случаях: ветряная оспа, опоясывающий герпес и другие системные инфекции, нарушение функции почек (мочекаменная болезнь, подагра и др.), печени, тяжелые заболевания сердца, угнетение функции костного мозга, инфильтрация костного мозга опухолевыми клетками, гиперурикемия, цистит, адреналэктомия, предшествующая цитотоксическая или лучевая терапия, пожилой и детский возраст.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория действия на плод по FDA — D.

Противопоказано при беременности. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, внутривенно, внутримышечно, в полости (внутрибрюшинно или внутриплеврально). Выбор пути введения, режима дозирования осуществляется в соответствии с показаниями и схемой химиотерапии. Дозу подбирают индивидуально, корректируют на основании клинического эффекта, степени выраженности токсического действия. Курсовая доза составляет 8–14 г, далее переходят на поддерживающее лечение — 0,1–0,2 г 2 раза в неделю. В качестве иммунодепрессивного средства назначают из расчета 0,05–0,1 г/сут (1–1,5 мг/кг в сутки), при хорошей переносимости — 3–4 мг/кг.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны *органов ЖКТ*: анорексия, стоматит, сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, боль в желудке, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагический колит, токсический гепатит, желтуха.

Со стороны *нервной системы и органов чувств*: астения, головокружение, головная боль, спутанность сознания, нарушение зрения.

https://t.me/medicina_free

Со стороны *сердечно-сосудистой системы и крови* (*кроветворение, гемостаз*): миелодепрессия, лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, анемия, кровотечения и кровоизлияния, прилив крови к лицу, кардиотоксичность, сердечная недостаточность, сердцебиение, геморрагический миоперикардит, перикардит.

Со стороны *респираторной системы*: одышка, пневмонит, интерстициальный пневмосклероз.

Со стороны *мочеполовой системы*: геморрагический цистит, уретрит, фиброз мочевого пузыря, атипия клеток мочевого пузыря, гематурия, учащенное, болезненное или затрудненное мочеиспускание, гиперурикемия, нефропатия, отеки нижних конечностей, гиперурикозурия, некроз почечных канальцев, аменорея, угнетение функции яичников, азооспермия.

Со стороны *кожных покровов*: алопеция, гиперпигментация (ногтей на пальцах рук, ладоней), внутрикожные кровоизлияния, покраснение лица, сыпь, крапивница, зуд, гиперемия, отечность, боль в месте инъекции.

Прочие: анафилактоидные реакции, болевой синдром (боль в спине, боку, костях, суставах), лихорадочный синдром, озноб, развитие инфекций, синдром неадекватной секреции АДГ, микседема (отечность губ), гипергликемия, повышение активности трансаминаз в крови.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, выраженная депрессия костного мозга, лихорадка, синдром дилатационной кардиомиопатии, полиорганной недостаточности, геморрагический цистит и др.

Лечение: госпитализация, мониторинг жизненно важных функций, симптоматическая терапия, в том числе назначение противорвотных средств; при необходимости — переливание компонентов крови, введение стимуляторов кроветворения, антибиотиков широкого спектра действия, витаминотерапия (пиридоксин внутримышечно 0,05 г и др.).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При одновременном применении циклофосфамид может усиливать действие гипогликемических препаратов.

Сочетанное применение с аллопуринолом может привести к усилению миелотоксичности.

При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами возможно изменение антикоагулянтной активности (как правило, циклофосфамид снижает синтез факторов свертывания в печени и нарушает процесс образования тромбоцитов).

При сочетанном применении с цитарабином, даунорубицином или доксорубицином возможно усиление кардиотоксического действия.

При сочетанном применении с иммунодепрессантами повышается риск возникновения инфекций и вторичных опухолей.

При одновременном применении циклофосфамида с ловастатином повышается риск развития острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности.

Лекарственные средства, являющиеся индукторами микросомальных ферментов, вызывают повышенное образование активных метаболитов циклофосфамида, что приводит к усилению его действия.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. Следует строго соблюдать режим дозирования, в том числе в определенное время суток (особенно при комбинированной терапии) и не удваивать последующую дозу, если предыдущая пропущена. Для приготовления препаратов с целью приме-

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

нения у новорожденных не рекомендуется использовать разбавители, содержащие бензиловый спирт, так как возможно развитие смертельного токсического синдрома: метаболический ацидоз, угнетение ЦНС, нарушение дыхания, почечная недостаточность, гипотензия, судороги, внутричерепное кровоизлияние.

До начала и во время лечения (с небольшими интервалами) необходимо определение уровня гемоглобина или гематокрита, числа лейкоцитов (общее, дифференциальное), тромбоцитов, азота мочевины, билирубина, креатинина, концентрации мочевой кислоты, активности АЛТ, АСТ, ЛДГ, измерение диуреза, удельной плотности мочи, выявление микрогематурии. Выраженная лейкопения с наиболее низким числом лейкоцитов развивается через 7–12 дней после введения препарата. Уровень форменных элементов восстанавливается спустя 17–21 день. При уменьшении числа лейкоцитов менее $2{,}5 \cdot 10^9$/л и/или тромбоцитов — менее $100 \cdot 10^9$/л лечение необходимо прекратить до устранения симптомов гематотоксичности. Кардиотоксическое действие наиболее выражено (при дозах 180–270 мг/кг) в течение 4–6 дней.

В течение всего курса лечения рекомендуется переливать кровь (100–125 мл 1 раз в неделю). С целью профилактики гиперурикемии и нефропатии, обусловленной повышенным образованием мочевой кислоты (часто возникают в начальный период лечения), перед терапией циклофосфамидом и в течение 72 ч после его применения рекомендуется адекватное потребление жидкости (до 3 л/сут), назначение аллопуринола (в некоторых случаях) и применение средств, подщелачивающих мочу. Для профилактики геморрагического цистита (может развиться в течение нескольких часов или спустя несколько недель после введения) следует принимать утром (основная часть метаболитов выводится до сна), как можно чаще опорожнять мочевой пузырь и применять профилактические препараты. При появлении первых признаков геморрагического цистита лечение прекращается до устранения симптомов заболевания.

С целью ослабления диспепсических явлений возможен прием циклофосфамида в малых дозах в течение 1 сут. Частичная или полная алопеция, наблюдаемая во время лечения, обратима, и после завершения курса лечения нормальный рост волос восстанавливается (структура и цвет могут быть изменены). При появлении следующих симптомов: озноб, лихорадка, кашель или охриплость, боль в нижней части спины или в боку, болезненное или затрудненное мочеиспускание, кровотечения или кровоизлияния, черный стул, кровь в моче или кале следует немедленно проконсультироваться с врачом.

Возникновение тромбоцитопении обусловливает необходимость крайней осторожности при выполнении инвазивных процедур и стоматологических вмешательств, регулярного осмотра мест внутривенных введений, кожи и слизистых оболочек (для выявления признаков кровоточивости), ограничения частоты венопункций и отказа от внутримышечных инъекций, контроля содержания крови в моче, рвотных массах, кале. Таким пациентам необходимо с осторожностью бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, осуществлять профилактику запора, избегать падений и других повреждений, а также приема алкоголя и ацетилсалициловой кислоты, повышающих риск желудочно-кишечных кровотечений. Следует отсрочить график вакцинации (проводить по прошествии 3–12 мес после завершения последнего курса химиотерапии) больному и проживающим с ним членам семьи (следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита). Рекомендуется исключить контакт с инфекционными больными или использовать неспецифические мероприятия для профилактики инфекций (защитная маска и т.п.). Во время лечения следует использовать адекватные меры контрацепции. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).

https://t.me/medicina_free

При выполнении диагностических тестов (кожная проба на кандидоз, эпидемический паротит, трихофитию, туберкулиновая проба) возможно: подавление положительной реакции, а при проведении метода Папаниколау — получение ложноположительных результатов. Раствор для инъекций с использованием нелиофилизированного или лиофилизированного порошка готовят путем добавления воды для инъекций (стерильной или бактериостатической, с использованием в качестве консерванта только парабена) во флаконы (концентрация циклофосфамида составляет 20 мг/мл). Приготовленный раствор устойчив при комнатной температуре в течение 24 ч, в холодильнике — 6 дней. Для введения путем внутривенной инфузии добавляют в растворы для парентерального введения. Если раствор приготовлен не на бактериостатической воде, следует его использовать в течение 6 ч. При химиотерапии у новорожденных детей в качестве разбавителя исключается использование бензилового спирта.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Ципротерон

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Андрогены, антиандрогены.
- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ (РАСПОРЯЖЕНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА РФ № 2782-Р ОТ 30.12.2014)

- Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.
- Обеспечение необходимыми лекарственными средствами.

АТХ

- G.03.H.A.01 Ципротерон.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический антиандроген. Сходен по химическому строению с природными андрогенами, обладает способностью конкурентно связываться с тканевыми рецепторами этих гормонов в органах-мишенях. Уменьшает или устраняет эффекты андрогенов, в том числе связанные с избыточной продукцией мужских половых гормонов.

Обладает гестагенной активностью и антигонадотропными свойствами.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь медленно всасывается из ЖКТ. Максимальная концентрация в плазме достигается через 3–4 ч. Конечный период полувыведения составляет около 38 ч.

Ципротерон метаболизируется в печени. Основной метаболит 15β-гидроксиципротерон обладает антиандрогенной активностью.

Около 35% дозы выводится с мочой в форме свободных и конъюгированных метаболитов. Оставшаяся часть выводится с калом.

ПОКАЗАНИЯ

Для мужчин: коррекция патологических отклонений в сфере полового поведения (при необходимости снижения сексуальной активности), метастазирующий или неоперабельный рак предстательной железы (без и после орхиэктомии, а также в сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона).

Для женщин: андрогенная алопеция средней тяжести; гирсутизм средней тяжести; акне и/или себорея тяжелой и средней тяжести; контрацепция (в составе комбинированных препаратов).

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- XII.L60–L75.L64 Андрогенная алопеция.
- IV.E20–E35.E28.1 Избыток андрогенов.
- IV.E20–E35.E30.1 Преждевременное половое созревание.
- V.F50–F59.F52.7 Повышенное половое влечение.
- XII.L20–L30.L21.8 Другой себорейный дерматит.
- XII.L60–L75.L68.0 Гирсутизм.
- XII.L60–L75.L70.8 Другие угри.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, тяжелая печеночная недостаточность, опухоли печени, в том числе в анамнезе (за исключением метастатического поражения печени при раке

https://t.me/medicina_free

предстательной железы), синдром Дубина–Джонсона, синдром Ротора, депрессия (тяжелые формы), тромбоэмболический синдром, беременность, кормление грудью.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Необходимо индивидуально оценить возможные пользу и риск развития негативных последствий лечения при решении вопроса о назначении препарата больным карциномой предстательной железы при наличии тяжелого диабета с сосудистыми осложнениями, серповидноклеточной анемии, тромбоэмболии в анамнезе, кахексии (если она не связана с раком предстательной железы).

Подростковый возраст (до завершения периода полового созревания), герпес беременных (в анамнезе), идиопатическая желтуха беременных (в анамнезе).

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория рекомендаций по FDA не определена. Противопоказано при беременности (перед началом терапии женщины должны пройти общемедицинское и гинекологическое обследование, условием начала терапии является отсутствие беременности). На время лечения следует прекратить грудное вскармливание (проникает в грудное молоко).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутримышечно, внутрь. Режим дозирования устанавливают индивидуально в зависимости от заболевания. Снижение дозы и отмену лечения производят постепенно. Рак предстательной железы: внутримышечно — по 300 мг 1 раз в 1–2 нед, внутрь — по 50–100 мг 1–3 раза в сутки.

Гиперсексуальность у мужчин: внутрь — по 50 мг 2 раза в сутки (при необходимости — по 100 мг 2–3 раза в сутки); при достижении эффекта дозу снижают до минимальной поддерживающей — по 25 мг 2 раза в сутки; внутримышечно — по 300–600 мг 1 раз в 10–14 дней.

Выраженные явления андрогенизации у женщин: внутрь по 100 мг 1 раз в сутки с 1-го по 10-й день менструального цикла (одновременно показано назначение гестаген-эстрогенного препарата с 1-го по 21-й день цикла). Через 21 день от начала терапии в приеме делается перерыв на 7 дней, во время которого наступает менструальноподобное кровотечение.

Детям: внутрь по 25–50 мг 2 раза в сутки.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны *эндокринной системы*: возможно изменение массы тела. У мужчин — возможны подавление сперматогенеза, гинекомастия; у женщин — чувство напряженности в груди; у детей при применении в высоких дозах возможно негативное воздействие на гипоталамус, приводящее к угнетению коры надпочечников.

Со стороны *ЦНС*: возможны беспокойство, депрессия, усталость, ухудшение способности к концентрации внимания.

Со стороны *пищеварительной системы*: в отдельных случаях при применении в высоких дозах — нарушения функции печени.

Со стороны *дыхательной системы*: при быстром введении возможны кашель, одышка.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота.
Лечение: симптоматическое.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Антигонадотропное действие ципротерона усиливается при сочетании с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

На фоне ципротерона может измениться потребность в пероральных гипогликемических средствах или инсулине.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

В период лечения необходим контроль функции печени, коры надпочечников и картины периферической крови. При появлении признаков гепатотоксичности прием препарата следует прекратить. У больных сахарным диабетом может потребоваться коррекция дозы инсулина или других гипогликемических средств (необходимо чаще, чем обычно, проводить контроль уровня глюкозы в крови). В период лечения необходимо воздержаться от занятия видами деятельности, требующей повышенного внимания. У детей, получающих большие дозы препарата, при нагрузках высокой интенсивности может возникнуть необходимость в заместительной терапии глюкокортикоидами (по причине скрытой надпочечниковой недостаточности).

При приеме алкоголя одновременно с лечением у пациентов с патологически повышенным половым влечением может наблюдаться снижение эффекта терапии.

В крайне редких случаях на фоне применения ципротерона ацетата могут наблюдаться доброкачественные и крайне редко злокачественные опухоли печени.

В период лечения следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, связанных с необходимостью концентрации внимания и повышенной скорости психомоторных реакций.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Эстрадиол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.
- Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты.

АТХ

- G.03.C.A.03 Эстрадиол.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Эстроген. Фолликулярный гормон, необходимый для развития женского организма и половой системы. Экзогенный эстрадиол оказывает такое же физиологическое действие, как и естественные гормоны: стимулирует развитие матки, маточных труб, развитие вторичных половых признаков при их недоразвитии, вызывает пролиферативные изменения в эндометрии, повышает возбудимость матки, в больших дозах подавляет лактацию. Эстрадиол регулирует азотистый обмен, снижает уровень липидов и холестерина в крови, оказывает слабое анаболическое действие. Способствует поддержанию баланса между остеобластами и остеокластами, снижает резорбцию костной ткани и способствует ее образованию.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь абсорбируется из ЖКТ. Подвергается эффекту первого прохождения через печень. Метаболизируется до менее активных метаболитов — эстриола и эстрона. Метаболиты выделяются почками, небольшая часть — через кишечник.

ПОКАЗАНИЯ

Аменорея первичная и вторичная; гипоплазия полового аппарата и вторичных половых признаков; заместительная гормональная терапия расстройств, наблюдающихся в период естественной или хирургически индуцированной менопаузы (в том числе вазомоторные нарушения, приливы жара, усиление потоотделения, нарушения сна, атрофические процессы со стороны влагалища и нижних отделов мочевыводящих путей), причиной которых является дефицит продукции эндогенных эстрогенов; профилактика рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища и нижних отделов мочевого тракта; профилактика и лечение постменопаузального остеопороза; в качестве средства, стимулирующего гемопоэз у мужчин при остром радиационном поражении.

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- II.C50.C50 Злокачественное новообразование молочной железы.
- IV.E20–E35.E29.1 Гипофункция яичек.
- IV.E20–E35.E28.8 Другие виды дисфункции яичников.
- IV.E20–E35.E28.3 Первичная яичниковая недостаточность.
- XII.L60–L75.L64 Андрогенная алопеция.
- XII.L60–L75.L68.0 Гирсутизм.
- XII.L60–L75.L68.8 Другой гипертрихоз.
- XIII.M80–M85.M81 Остеопороз без патологического перелома.
- XIV.N30–N39.N30.3 Тригонит.
- XIV.N30–N39.N34 Уретрит и уретральный синдром.
- XIV.N70–N77.N76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы.

https://t.me/medicina_free

- XIV.N70–N77.N76 Другие воспалительные болезни влагалища и вульвы.
- XIV.N80–N98.N91.1 Вторичная аменорея.
- XIV.N80–N98.N91.0 Первичная аменорея.
- XIV.N80–N98.N97 Женское бесплодие.
- XV.O30–O48.O48 Переношенная беременность.
- XXI.Z30–Z39.Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции.
- XXI.Z55–Z65.Z58.4 Воздействие радиационного загрязнения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность, эстрогензависимые неопластические процессы или подозрение на них, опухоли печени (в том числе в анамнезе), серповидноклеточная анемия, герпес, отосклероз (в том числе обострение во время беременности), ретинопатия или ангиопатия, холестатическая желтуха или постоянный зуд (в том числе усиление их проявлений во время предшествующей беременности или на фоне приема стероидных препаратов), заболевания желчного пузыря в анамнезе (особенно холелитиаз), необычное или недиагностированное генитальное или маточное кровотечение (использование эстрогенов может препятствовать установлению диагноза), тромбофлебит или тромбоэмболические состояния в активной фазе (за исключением лечения рака молочной или предстательной железы); тромбофлебит, тромбоз или тромбоэмболические состояния, ассоциированные с приемом эстрогенов (в анамнезе); воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит); гиперкальциемия, ассоциированная с костными метастазами рака молочной железы.

Только для лечения рака молочной и предстательной железы (дополнительно): заболевания коронарных или церебральных сосудов, активный тромбофлебит или тромбоэмболические заболевания (высокие дозы эстрогенов, применяющиеся для лечения, повышают риск развития инфаркта миокарда, тромбоэмболии легочных сосудов, тромбофлебита).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Бронхиальная астма, сахарный диабет, мигрень, эпилепсия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, ИБС; почечная недостаточность; острые или хронические заболевания печени (в том числе в анамнезе) при изменении показателей функциональных печеночных проб, гиперлипопротеинемия, отечный синдром, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия, порфирия, опухоли гипофиза, диффузные заболевания соединительной ткани, синдром Дубина–Джонсона или Ротора.

В начальном периоде лечения больные сахарным диабетом требуют тщательного наблюдения из-за возможного снижения толерантности к глюкозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория действия на плод по FDA — X.

Противопоказано при беременности, в том числе предполагаемой (эстрогены могут оказывать эмбриотоксическое действие). В исследованиях показана связь врожденных пороков развития с применением некоторых эстрогенов в период беременности.

На время лечения необходимо прекратить грудное вскармливание (эстрогены проникают в грудное молоко).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозы и длительность терапии устанавливают индивидуально.

Внутрь. Первичная и вторичная эстрогенная недостаточность — 2 мг 1 раз в сутки, ежедневно без перерывов. Лечение женщин с удаленной маткой или женщин в постменопаузе можно начинать в любой день; при сохраненном менструальном цикле

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

первую таблетку принимают на 5-й день менструального цикла. Длительность лечения — 6 мес, после чего проводится обследование для решения вопроса о целесообразности продолжения заместительной эстрогенной терапии.

Местно. Гель наносят 1 раз в сутки на кожу на нижней части передней стенки живота либо поочередно на правую или левую ягодицу. Начальная доза — 1 г геля (1 мг эстрадиола). Средняя доза — 0,5–1,5 г геля в сутки. Площадь нанесения равна по величине 1–2 ладоням. Пластырь прикрепляют 1 раз в неделю. Лечение проводят непрерывно или 3-недельными курсами с перерывом в 1 нед. При наличии матки одновременно назначают прогестерон каждый месяц в течение 10–12 дней.

Интраназально 1 раз в сутки. Суточная доза зависит от индивидуальных особенностей и, как правило, варьирует от 150 до 600 мкг, начальная — 300 мкг/сут, в процессе терапии следует подобрать минимальную эффективную дозу; в зависимости от терапевтического эффекта лечения дозу снижают либо увеличивают.

Внутримышечно 0,1% раствор в масле по 1 мл 1 раз в 3–5 дней.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны нервной системы и органов чувств: головокружение, головная боль, мигрень, депрессия, хорея, нарушение зрения (изменение кривизны роговицы), дискомфорт при ношении контактных линз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (*кроветворение, гемостаз*): повышение АД, тромбоэмболия.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота (главным образом центрального генеза при использовании высоких доз), боль в эпигастральной области, метеоризм, диарея, анорексия, холестатическая желтуха, холелитиаз, гепатит, панкреатит, кишечная и желчная колика.

Со стороны мочеполовой системы: у женщин — кровотечения «прорыва», маточные кровотечения неясной этиологии, изменение характера маточных кровотечений и мажущие выделения, метроррагия (признак передозировки эстрадиола), предменструальный синдром, аменорея, дисменорея, увеличение размеров фибромиомы или лейомиомы матки, изменение цервикальной секреции, изменение характера вагинальных выделений, вагинальный кандидоз, гиперплазия эндометрия (при назначении без прогестагена), карцинома эндометрия (в менопаузе у женщин с интактной маткой), симптомы цистита (без бактериального заражения); при длительном применении — склероз яичников; болезненность, чувствительность и увеличение размеров молочных желез, повышение либидо; у мужчин — болезненность и чувствительность грудных желез, гинекомастия, снижение либидо.

Со стороны кожных покровов: хлоазма или меланодермия, контактный дерматит, геморрагическая сыпь, узловатая эритема, многоформная эритема, алопеция, гирсутизм, зуд и гиперемия кожи (на месте аппликации пластыря-ТДТС).

Прочие: изменение массы тела, снижение толерантности к углеводам, ухудшение течения порфирии, спазмы икроножных мышц; при длительном применении — нарушение обмена натрия, кальция и воды с образованием периферических отеков.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, в некоторых случаях — метроррагия.

Лечение: поддержание жизненно важных функций (на фоне отмены препарата), симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эстрадиол уменьшает активность диуретиков, антикоагулянтов, гипотензивных и гипогликемических средств. Снижает толерантность к глюкозе (может потребоваться

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

коррекция режима дозирования гипогликемических средств). Эстрадиол повышает эффективность гиполипидемических средств.

Индукторы микросомальных ферментов печени, например некоторые противосудорожные и противомикробные средства (в том числе гидантоины, барбитураты, примидон, карбамазепин, рифампицин), могут ускорять метаболизм эстрадиола, повышать клиренс половых гормонов и снижать клиническую эффективность.

Фолиевая кислота и препараты щитовидной железы усиливают действие эстрадиола. Значительное потребление алкоголя во время лечения может привести к повышению уровня циркулирующего эстрадиола.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения необходимо проведение полного общего медицинского и гинекологического обследования, включая исследование органов брюшной полости и малого таза, молочных желез, измерение АД, цитологический анализ эндометрия. Необходимо исключить беременность. При длительной терапии подобное обследование следует проводить каждые 6–12 мес.

За 4–6 нед до планируемого хирургического вмешательства и в период длительной иммобилизации рекомендуется прервать лечение во избежание тромбообразования.

Прием препарата следует немедленно прекратить в следующих случаях: тромбоз глубоких вен, тромбоэмболические заболевания, значительное повышение АД, появление желтухи, мигренеподобной головной боли, внезапное нарушение зрения.

Во время заместительной гормональной терапии у больных, страдающих гипертензией, следует регулярно контролировать АД.

Изменение уровня эстрогенов в крови может повлиять на показатели анализов некоторых эндокринных и печеночных функций.

Эстрогены могут вызвать задержку жидкости в организме, поэтому больные с нарушениями сердечной или почечной функций требуют тщательного наблюдения.

Необходимо сообщить лечащему врачу об одновременном приеме барбитуратов, фенилбутазона, гидантоинов, рифампицина, появлении нерегулярных кровотечений или необычно обильных кровотечений в период между применением препарата, неприятных ощущениях в эпигастральной области.

В случае возникновения нерегулярных маточных кровотечений во время приема препарата следует провести цитологический анализ эндометрия.

В процессе лечения следует учитывать, что длительное использование только эстрогенов в климактерическом периоде может привести к гиперплазии эндометрия и увеличивает риск развития рака эндометрия. Для уменьшения риска развития рака эндометрия необходим дополнительный прием прогестагена (обычно в течение 10–12 дней в месяц), который приводит к переходу слизистой оболочки матки в секреторную фазу с ее отторжением и последующему менструальноподобному кровотечению после прекращения введения прогестагена. При появлении нерегулярных менструальных выделений (у женщин с интактной маткой) на фоне лечения эстрадиолом необходимо проведение диагностического выскабливания для исключения злокачественного новообразования матки.

У женщин в постменопаузе, длительное время находящихся на гормональной заместительной терапии, возрастает риск возникновения рака молочной железы. При длительности лечения более 5 лет необходимо тщательно взвешивать положительные эффекты лечения с неблагоприятными эффектами.

У пациенток, находящихся на длительном лечении, необходимо регулярное обследование молочных желез, в том числе следует научить их регулярному самообследованию. Следует проявлять особую осторожность при назначении эстрогенов женщинам, имеющим или имевшим в прошлом узловатые или фиброзно-кистозные

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

изменения молочных желез. В таких случаях необходимо тщательное наблюдение и регулярное проведение маммографии.

У женщин, принимающих в климактерический период эстрогенные препараты, отмечается повышенный риск возникновения желчнокаменной болезни (эстрогены повышают литогенность желчи).

Препарат не является противозачаточным средством и не восстанавливает способность к оплодотворению.

Не следует помещать пластырь на область молочных желез или талии. Если пластырь нанесен правильно, то можно принимать ванну или душ, однако необходимо учитывать, что в горячей воде пластырь может отклеиться.

Трансдермальные системы с эстрадиолом назначают только женщинам.

Следует избегать попадания геля на молочные железы и слизистые оболочки вульвы и влагалища.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Этинилэстрадиол

КЛИНИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

- Эстрогены, гестагены; их гомологи и антагонисты.
- Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов.

АТХ

- G.03.C.A.01 Этинилэстрадиол.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Синтетический эстроген. Так же как эндогенные эстрогены, стимулирует развитие матки, маточных труб, вторичных половых признаков, вызывает пролиферативные изменения в эндометрии, повышает возбудимость матки. Регулирует азотистый обмен, снижает уровень липидов и холестерина в крови, оказывает слабое анаболическое действие. Увеличивает абсорбцию кальция и образование кальциевых депо в костях. В высоких дозах вызывает задержку натрия и воды.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

Связывается преимущественно с альбуминами плазмы. Метаболизируется в печени с образованием гидроксилированных и метилированных метаболитов.

Выводится в виде метаболитов почками — 40% и через кишечник — 60%.

ПОКАЗАНИЯ

Контрацепция (преимущественно в составе комбинированных препаратов).

Проявления климактерического синдрома, связанного с недостаточностью эстрогенов; женский гипогонадизм, дисменорея. Паллиативное лечение злокачественных опухолей молочной железы в постменопаузальном периоде. Обыкновенные угри.

Паллиативное лечение злокачественных опухолей предстательной железы.

МКБ-10

- II.C60–C63.C61 Злокачественное новообразование предстательной железы.
- II.C50 Злокачественное новообразование молочной железы).
- IV.E20–E35.E28 Дисфункция яичников.
- XII.L60–L75.L70 Угри.
- XIV.N80–N98.N91 Отсутствие менструаций, скудные и редкие менструации.
- XIV.N80–N98.N92 Обильные, частые и нерегулярные менструации.
- XIV.N80–N98.N93 Другие аномальные кровотечения из матки и влагалища.
- XIV.N80–N98.N94.6 Дисменорея неуточненная.
- XIV.N80–N98.N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.
- XXI.Z40–Z54.Z51.5 Паллиативная помощь.
- XIV.N80–N98.N97 Женское бесплодие.
- XXI.Z30–Z39.Z30.0 Общие советы и консультации по контрацепции.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Рак молочной железы и другие эстрогензависимые новообразования, вагинальное кровотечение неясного генеза, герпес беременных в анамнезе, эндометриоз, беременность, лактация (грудное вскармливание), тромбозы и тромбоэмболии (в том числе в анамнезе), тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, печеночная недостаточность, серповидноклеточная анемия.

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

С осторожностью применяют при бронхиальной астме, эпилепсии, мигрени, заболеваниях сердца и почек, а также при артериальной гипертензии, гиперкальциемии, рассеянном склерозе, системной красной волчанке, отосклерозе.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

Категория действия на плод по FDA — X. Противопоказан при беременности и в период лактации (грудного вскармливания). Не применять!

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Индивидуальный, в зависимости от показаний. Суточная доза для приема внутрь варьирует от 10 мкг до 3 мг.

Внутримышечно, при аменорее и олигоменорее — 0,02–0,1 мг/сут в течение 20 дней, далее внутримышечно вводят прогестерон в течение 5 дней — по 5 мг/сут.

При дисменорее лечение начинают с 4–5-го дня менструального цикла — по 0,01–0,03 мг/сут (за 3 приема) в течение 20 дней, курс лечения повторяют каждые 2–3 мес.

Для прекращения лактации назначают в первые 3 дня после родов по 0,02 мг 3 раза в сутки, затем в последующие 3 дня — по 0,01 мг 3 раза в сутки, затем — по 0,01 мг/сут однократно в течение 3 дней.

При лечении обыкновенных угрей — по 0,03–0,06 мг/сут.

При раке предстательной железы назначают в начальной дозе 0,05–0,1 мг 3 раза в сутки с постепенным снижением до поддерживающей — 0,05 мг/сут.

При климактерическом синдроме — по 0,05 мг/сут.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Со стороны *пищеварительной системы*: возможны тошнота, рвота, нарушение функции ЖКТ, нарушение функции печени, желтуха, образование камней в желчном пузыре.

Со стороны *эндокринной системы*: возможны болезненность и увеличение молочных желез, изменение либидо, нарушение менструального цикла и кровотечение после отмены, понижение толерантности к глюкозе.

Со стороны *обмена веществ*: возможны отеки, увеличение массы тела.

Со стороны *ЦНС*: возможны депрессия, головная боль, мигрень, головокружение.

Дерматологические реакции: возможна гиперпигментация кожи.

Со стороны *свертывающей системы крови*: возможны повышенная склонность к тромбообразованию и увеличение риска развития тромбоэмболии.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: тошнота, рвота, в некоторых случаях — метроррагия.

Лечение: поддержание жизненно важных функций (на фоне отмены препарата), симптоматическая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Эстрогены могут уменьшать эффекты антикоагулянтов, антигипертензивных и гипогликемических препаратов.

При одновременном применении этинилэстрадиола и лекарственных средств, индуцирующих печеночные ферменты (барбитуратов, карбамазепина, гризеофульвина и рифампицина), возможно снижение уровня этинилэстрадиола в плазме крови.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Может быть использован в комбинации с гестагенами (в том числе с дроспиреноном, диеногестом, гестоденом, норэльгестромином), а также с ципротероном.

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

3-альфа-редуктаза 85
Аденомы
– гипофиза 222, 516
– надпочечников 618
Адипозодисгенез 517
Адипонектин 485
Адренархе 500
– преждевременное 646
Адренолейкодистрофия 528
Адростендион 500
Акромегалия 313
Активин 453
Аменорея гипоталамическая функциональная 540
Аналог GATA2 67
Андрогены 203, 460
– гонад 203
– надпочечников 456, 500, 502, 504
– – регуляция 502
– секреция преждевременная 608
Анемия
– серповидноклеточная 234, 536
– Фанкони 234
Ановуляция 417
Аномалии хромосомные 243
Анорексия нервная 229, 538
Анорхизм 102, 549
Антиген простатоспецифический 458
Анеуплоидия хромосом половых 23
Артрит идиопатический ювенильный 296
Астма бронхиальная 234
Ахондроплазия 242
Белок
– NELL2 493
– инсулиноподобный 3 458
– связывающий
– – гормон роста 270, 461
– – фактор роста инсулиноподобный 196, 198
1 200
2 201
3 201
4 202
5 203
6 203
роль 198
структура 197
тесты на генерацию 270
характеристика 200
Болезнь
– Крейтцфельдта–Якоба 280
– Крона 231, 537
– печени хроническая 231
– почек 232
– – хроническая 293, 537
– Реклингхаузена 590
– Хенда–Шюллера–Крисчена 517
Булимия нервная 229, 540
Вирилизация 643
ВИЧ-инфекция 236, 537
Возраст
– гестационный
– – размеры
маленькие 245, 300
нормальные 170
– костный 168, 257, 428
– подростковый 423, 443
– – активин 453
– – анатомия 439
– – андрогены 456
– – антиген простатоспецифический 458
– – белок инсулиноподобный 458
– – глобулин, связывающий тестостерон 457
– – гонадотропины 446
– – гормон антимюллеров 456
– – гормоны половые 458
– – давление артериальное 438
– – диабет сахарный 437
– – изменения физические и биохимические 423
– – ингибин 453
– – инсулин 436
– – инсулинорезистентность 436
– – липиды в сыворотке крови 436
– – мутация голоса 423
– – ожирение 435
– – поведение сексуальное 445
– – поздний 443
– – пролактин 457
– – психология 439
– – ранний 443
– – рост 424
– – синдром метаболический 435
– – система нервная центральная 439, 463
– – скачок роста 424, 458
– – созревание половое 463
– – соматотропин 460
– – средний 443
– – стероиды 449
– – тестостерон 449
– – фактор роста инсулиноподобный 462
– – факторы роста 460
– – фоллистатин 453
– – характеристики 443
– – электроэнцефалография 439
– – эстрогены 450
– скелетный 168
Воспаление хроническое 236
Высокорослость 251, 319
– лечение 319

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

Галактоземия гомозиготная 560
Гамартома 489, 586
– бугра серого 586
– гипоталамическая 489
Ген
– AMH 100
– AR 94, 545
– ARX 70
– CYP11B1 110
– FOXL2 560
– GH1 218
– GHRHR 219
– GNRG1 525
– H19 247, 251
– HESX1 211
– IGF1 226
– IGF2 247, 250
– IGFBP1 200
– IGFBP2 201
– IGFBP3 201
– IGFBP4 202
– IGFBP5 203
– IGFBP6 203
– ISL1 216
– KAL1 522
– LHCGR 72
– LHX3 215
– LHX4 215
– MKRN3 490
– NF1 590
– OTX2 212
– PITX2 214
– POU1F1 217
– PROKR2 524
– PROP1 216
– SF1 64
– SHOX 303, 553
– SIX6 216
– SOX2 212, 215
– SOX3 212
– SOX9 68, 69
– SRD5A2 90
– SRY 33, 34, 67
– STAR 74
– TSPYL1 70
– WT1 65
– гонадотропин-рилизинг гормона 525
– опухоли Вильмса 1 65
– рецептора гормона роста 181
Гермафродитизм 56, 71
– истинный 56
– идентификация половая 58
– псевдогермафродитизм 71
Герминома 515
– картина клиническая 515
– лечение 515
Гигантизм
– гипофизарный 252
Гигантизм церебральный 250
Гинекомастия у подростков 651
Гиперплазия коры надпочечников 608
Гипертиреоз 237
Гипогонадизм
– гипергонадотропный 543
– гипогонадотропный 511, 528, 529
– изолированный 518, 525
Гипопитуитаризм 210, 534
Гипоплазия
– клеток Лейдига 71, 72
– надпочечников врожденная 528
Гипоспадия 101
Гипоталамус 173, 209
– нарушения
– врожденные 209
– приобретенные 213
– развитие 476
Гипотиреоз 237
– ювенильный 628
Гипотрофия плода 552
Гипофиз 171, 173
– доля передняя 214
– нарушения
– врожденные 214
– приобретенные 221
– развитие 476, 477
– чувствительность к стимуляции тропной 495
Гипохондроплазия 242
Гистиоцитоз
– X 517
– клеток Лангерханса 517
Гистиоцитоз X 222
Глобулин, связывающий тестостерон 457
Глюкокортикоиды 204
Голопрозэнцефалия 210
Гомолог хромобокса 2 67
Гомоцистинурия 252
Гонада бипотенциальная 27
Гонадотропин 446
– дефицит функциональный 536
– характер секреции 467
– пульсовая 468
– тоническая 467
Гонадотропин-рилизинг гормон 468
– введение пульсовое 497
– генератор волны пульсовой 468, 491
– секреция пульсовая 497
– чувствительность гипофиза 495
Гормон
– антимюллеров 99, 456
– кортикотропин-рилизинг гормон 504
– лютеинизирующий 494
– высвобождение во время сна 494
– созревание половое 494
– роста 175, 266, 460
– действие 184

https://t.me/medicina_free

– дефицит 208
лечение 280
мониторинг терапии 286
– диабет сахарный 312
– исследование 266
– лейкоз 309
– неактивный биологически 220
– неоплазии 310
– нечувствительность 223, 272
– псевдоопухоль мозга головного 311
– рецептор 181
– рецидивы опухолей 310
– риск онкологический долгосрочный 313
– секретагоги 176
– секреция 178
спонтанная 269
– сколиоз 311
– смертность долгосрочная 313
– старение 308
– тесты провокационные 266
– эпифизеолиз головок костей бедренных 311
– эффекты побочные 309
– фолликулостимулирующий 495
– созревание половое 495
Гормоны
– андрогены 203
– глюкокортикоиды 204
– стероидные половые 203, 449, 458
– тиреоидные 204
– эстрогены 203
Гребень мочеполовой 28
Грелин 177, 485
Девочки
– вирилизация 643
– изменения эндокринные постнатальные 46
– синдром Тернера классический 53
Дегидроэпиандростерон 500
Детерминация пола 21
Детерминирование развития тестикул 32
Дефекты
– StAR-протеина 73
– метаболизма врожденные 234
– процессов биосинтетических в яичках 548
Дефицит
– 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 78, 106
– 5-альфа-редуктазы 88, 89
– 11-бета-гидроксилазы 109
– 17,20-лиазы 79
– 17-альфа-гидроксилазы 79
– 17-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 85
– 21-гидроксилазы 107
– CYP19A1 111
– CYP21 107
– P450 77, 109
– StAR 548
– ароматаз 111
– гонадотропинов 536
– гормона
– лютеинизирующего 531
– фолликулостимулирующего 531
– гормона роста 208, 288
– изолированный 218, 271
– лечение 280
– обследование 271
– гормонов гипофиза комбинированный 214, 286
– дельта-4,5-изомеразы 78
– оксидоредуктазы P450 83
– цитохрома b5 83
Диабет сахарный 237, 312
– скрининг 437
Дизрапторы эндокринные 103, 631
Дисгенезия
– гонад
– перестройки хромосомные 70
– полная 64
– смешанная 53
– частичная 64
– тестикулярная 64
– яичников 105
Дисплазия
– бронхолегочная 235
– камптомелическая 69
– мезомелическая Лангера 303
– оптическая 532
– септооптическая 210, 532
Дисфункция коры надпочечников врожденная 44, 74
– гипотеза двухударная 74
– липоидная 74
Дисхондростеоз Лери–Вейлля 242, 243
Дифференцировка
– половая 21, 37, 42
– по типу
– женскому 42
– мужскому 37
Длительность и время наступления пубертата 480
Заболевания
– желудочно-кишечные 229
– моногенные 64
– пульмонологические 234
– сердечно-сосудистые 232
Задержка
– развития внутриутробного 71
– роста
– анамнез 255
– возраст костный 257
– генетическая 275
– идиопатическая 276, 304, 507
– интерпретация тестов 271
– исследования
лабораторные 256
оси гормон роста/инсулиноподобный фактор роста 1 259
скрининговые 256
– конституциональная 507

https://t.me/medicina_free

– – конституциональная 170, 274, 277
– – лечение 277
– – наблюдение клиническое 253
– – осмотр 255
– – основы патологические 205
– – психосоциальная 213
– – тесты скрининговые 256
– созревания полового 505, 543
– – диагностика 562
– – идиопатическая 507
– – лечение 569
Идентификация половая 43
– гермафродитизм истинный 58
Избыток
– андрогенов у матери 113
– глюкокортикоидов 238
Изменения физические и биохимические в возрасте подростковом 423
Ингибин 453
Ингибитор активности гонадотропинов 469
Ингибиторы ароматазы 279, 317
Индекс массы тела 435
Инсулин 436
Инсулинорезистентность 436
Инфантилизм половой 505, 511, 543
– диагностика 562
– лечение 569
Инфекция хроническая 236
Карликовость гипофизарная идиопатическая 533
Квашиоркор 227
Кетоконазол 614
Кисспептин 469, 472
– рецептор 471
Кисты
– арахноидальные 593
– фолликулов овариальных автономные 615
– фолликулярные 615
– эстрадиол-секретирующие 616
Клетки
– герминативные примордиальные 31
– Лейдига фетальные 38, 477
– Сертоли 37
– – происхождение 33
Контроль питания и метаболизма 481
Кортикотропин-рилизинг гормон 504
Краниофарингиома 221, 513
– картина клиническая 513
– лечение 514
– происхождение 513
Крипторхизм 102, 549
Лейкоз 309, 538
Лептин 481
– функция 484
Макроорхидизм 652
Мальабсорбция 229
Мальчики
– изменения эндокринные постнатальные 46
– синдром Кляйнфелтера 50
– феминизация 642
Маразм 227
Менархе
– беременность у подростков 416
– влияние генетическое 404
– возраст наступления 397, 399, 402
– преждевременное изолированное 646
– страны
– – развивающиеся 402
– – развитые 399
– стресс 403
– факторы, влияющие на возраст 403
Мозаицизм 23, 53
– 45,X/46,XY 24, 53
– по хромосомам половым 23
Муковисцидоз 235, 536
Мутации
– AR 94
– CYP19 643
– CYP19A1 113, 643
– GNRHR 527
– GRP54 584
– KISS 584
– KISS1R 584
– LHCGR 549
– MKRN3 585
– NR0B1 529, 609
– STAR 74
– гена
– – гипоплазии надпочечников 528
– – гонадотропин-рилизинг гормона 525
– оси KISS1/KISS1R 528
– рецептора
– – гонадотропин-рилизинг гормона 527
– – гормона фолликулостимулирующего 532
– рецептора гормона лютеинизирующего 71
Нанизм
– мулибрей 245
– эмоциональный депривационный 213
Нарушение питания 227
Нарушения
– гематологические 234
– гликозилирования-1 врожденные 560
– действия андрогенов 91
– периода
– – зародышевого 396
– – новорожденности 396
– при избытке андрогенов 106
– развития
– – тестикул 64
– – яичников 104
– синтеза
– – андрогенов 71
– – холестерина 71
– созревания полового 393, 505
– формирования пола 19, 47

https://t.me/medicina_free

 - взрослые 128
 - в странах с ресурсами ограниченными 132
 - гонадэктомия 98, 132
 - группы поддержки 128
 - дети 126
 - диагностика 117, 122
 пренатальная 117
 - информирование 128
 - исследование исходов 133
 - классификация 48
 - номенклатура 48
 - обусловленные хромосомами половыми 49
 - овотестикулярные 56, 105
 - подростки 126
 - подходы хирургические 131
 - при кариотипе
 46,XX 104, 114
 46,XY 58, 71
 - риск опухолевый 130
 - тестикулярные 105
 - тестирование генетическое 129
 - этиология 71
 - эндокринные 237

Недостаточность
 - надпочечниковая 119
 - плацентарная 248
 - полигландулярная аутоиммунная 559
 - тестикулярная первичная 546

Нейрокинин B 529

Нейропептид Y 494

Нейрофиброматоз 590

Неоплазия повторная 310

Нерасхождение 23
 - мейотическое 23
 - митотическое 23

Нечувствительность к
 - андрогенам 91, 93, 94, 97
 - гормону роста 223

Низкорослость генетическая 275

Новорожденный с органами половыми аномальными 117
 - анамнез 118
 - выбор пола 121
 - диагностика 120, 122
 - команда мультидисциплинарная 120
 - лечение хирургическое 131
 - обследование 118
 - поддержка родителей 120
 - подход первичный 119

Ожирение 252, 401, 435

Оксандролон 278, 318

Оксидоредуктаза P450 109

Онтогенез 475

Оофорит аутоиммунный 559

Опухоли 252
 - гамартома 586
 - гепатобластома 606
 - гепатома 606
 - герминома 515
 - гипоталамуса 585
 - гипофиза 252
 - аденома 516
 - за пределами турецкого седла 515
 - из клеток Лейдига 610
 - коры надпочечников 618
 - краниофарингиома 513
 - надпочечников вирилизирующие 609
 - пролактинома 516
 - секретирующие гонадотропин человека хорионический 606
 - системы нервной центральной 513, 585
 - хориокарцинома 606
 - яичек феминизирующие 643
 - яичников 617
 - вирилизирующие 644
 - гранулезоклеточные 617

Опущение тестикулы 41

Ориентация сексуальная 43

Остеодистрофия Олбрайта наследственная 240

Остеохондродисплазия 241, 302

Ось
 - гипоталамо-гипофизарная 171
 - анатомия 171
 - эмбриогенез 171
 - гипоталамо-гипофизарно-гонадная
 - в возрасте грудном и детстве 46
 - развитие у плода 45
 - гормон роста/фактор роста инсулиноподобный 208

Пауза ювенильная 485

Пептид
 - RF-амид-связанный 469
 - питуитарный аденилатциклаза-активирующий 177

Период пубертатный
 - активин 453
 - анатомия 439
 - андрогены 456
 - атиген простатоспецифический 458
 - белок инсулиноподобный 458
 - время наступления 480
 - глобулин, связывающий тестостерон 457
 - гонадотропины 446
 - гормон
 - антимюллеров 456
 - роста 460
 - гормоны половые 458
 - длительность 480
 - изменения
 - гормональные и метаболические 446
 - психологические 439
 - физические 411
 - ингибин 453
 - настроение 444
 - нормальный 443

https://t.me/medicina_free

– поведение 443
 – нормы 444
 – рискованное 445
 – сексуальное 445
– представление о себе 444
– признаки половые вторичные 411
– пролактин 457
– система нервная центральная 439, 463
– скачок роста 458
 – контроль гормональный 458
– созревание половое 463
– стероиды 449
– тестостерон 449
– фактор роста инсулиноподобный 462
– факторы роста 460
– фоллистатин 453
– характеристика сна 441
– энцефалография 439
– эстрогены 450
Плотность ткани костной минеральная 431
– активность физическая 432
– потребление кальция 432
Поведение
– буйное 444
– рискованное 445
– сексуальное 445
Пол
– анатомический 37
– гонадный 27
– фенотипический 37
– хромосомный 22
Порок развития линии средней 532
Прайминг гормонами половыми 268
Признаки половые вторичные 411
– пубертат 411
Пролактин 457
Пролактинома 516
Пропорции тела 167
– евнухоидные 427
Протеин
– Gata-связывающий 67
– пустынный еж 35, 69
Псевдогипопаратиреоз 240, 614
Псевдоопухоль мозга головного 311
Псевдосиндром Тернера 561
Пубертат 393
– нарушения созревания полового 393
– физиология 393
Развитие
– психосексуальное 43
– тестикул 31, 32, 42
– яичек 31, 420
– яичников 31, 36, 43, 414
Расстройство сферы эмоциональной 444
Рахит 240
– гипофосфатемический 240
Резистентность
– к глюкокортикоидам семейная 110
– к гонадотропину человека хорионическому 561
– к гормону лютеинизирующему 561
– к гормону лютинизирующему 548
– рецептора гормона фолликулостимулирующего 560
Резистин 485
Рецептор
– андрогеновый 91
– гормона антимюллерова 99
– кисспептина 471
Риск онкологический долгосрочный 313
Роль гендерная 43
Рост 157
– возраст подростковый 424
– графики 159
– задержка конституциональная 507
– избыточный постнатальный 251
– изменения долгосрочные 171
– измерение 158
– конечный предполагаемый 257
– нормальный 157
 – фазы 168
– патологический 157
– пересечение центилей линейных 169
– плода избыточный 250
– рассчитываемый по росту родителей 167
– регуляция эндокринная 171
– скачок пубертатный 424
– ускоренный 249
– целевой 167
Синдром
– WAGR 30, 66
– X-хромосомы ломкой 652
– активности ароматазы избыточной 643
– Барде–Бидля 535
– Беквита–Видеманна 188, 250
– Берардинелли–Сейпа 438
– Бимонда 536
– Бонневи–Ульриха 554
– гипопитуитаризма X-связанного 212
– гликопротеина углевод-дефицитного типа Ia 560
– Дауна 243, 308
– Дени–Дреша 30, 66, 562
– дисгенезии гонад 552
– дисплазии акромезомелической 243
– диэнцефальный 229
– евнуха фертильного 531
– Кальманна 520
– Кана 438
– Кляйнфелтера 50, 543
 – поведение и развитие 545
 – состояния ассоциированные 546
– Кушинга 238
– Ларона 223, 270
– Лери–Вейлля 303
– Лоренса–Муна 535

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

– Майера–Рокитанского–Кюстера–Хаузера 114
– Мак-Кьюна–Олбрайта 619
– Марфана 251, 594
– метаболический 435
– Мориака 237
– нефротический 537
– нечувствительности к андрогенам 91
 – без мутации в рецепторе андрогенов 97
 – лечение 98
 – минимальной или мягкой 94
 – патогенез молекулярный 94
 – полной 93
 – профили гормональные 94
 – частичной 93
– Нунан 244, 303, 561
– Паллистера–Холл 590
– Парино 586
– Пейтца–Егерса 618, 643
– полиэндокринопатии аутоиммунной-кандидоза-дистрофии эктодермальной 559
– Прадера–Вилли 244, 291, 534
– протоков мюллеровых персистирующих 99
– Рабсона–Мендехолла 438
– Рассела–Сильвера 247
– резистентности к глюкокортикоидам 644
– Смита–Лемли–Опитца 71
– Сотоса 250
– Суайра 64
– Тернера 52, 243, 297, 303, 552
 – поведение и развитие 556
– Ульриха 561
– Фразье 562
– Фрейзера 30, 66
– Фрелиха 517
– Фринса 114
– Энтли–Бикслера 83
– яичников поликистозных 561, 649
Система
– нервная центральная 463
 – облучение 517
 – опухоли 513, 585
 рецидивы 310
– репродуктивная 20
Скачок роста пубертатный 458
Скелет
– плотность 429
– созревание 168
Сколиоз 311, 542
Созревание половое 393, 463
– андрогены надпочечников 504
– вариации 644
– влияние генетическое 404
– возраст 397
– высвобождение гормона лютеинизирующего в период сна 494
– женщины 411
– задержка 505
 – диагностика 562
 – лечение 569
– контроль наступления 464
– концепция принятая 498
– механизм
 – ингибиторный системы нервной центральной 487, 489
 – обратной связи отрицательной 487
– механизмы контроля 485
– мужчины 417, 420
– нарушения 505
– нормальное 406
– нормы поведения 444
– преждевременное 489, 490, 575
 – ведение 594
 – гетеросексуальное 577, 642
 – диагностика 633
 – истинное 577, 578, 585
 – классификация 576
 – контрасексуальное 577
 – лечение 594, 613
 – мутации 584, 585
 – неполное 577, 606
 – периферическое 577
 – полное 577, 578
 – по типу изосексуальному 577, 578, 606
 – центральное 578, 585, 594
 – этиология 579
 – ятрогенное 631
– раннее 405
– связь обратная положительная 497
– стресс 403
– тенденции национальные 406
– факторы, влияющие на возраст 403
– яички 420
Соматомедины 184
Состав тела 434
Сперматогенез 421
Сперматурия 421
Спиронолактон 614
Стероидогенез 38
Стероиды гонад 203
Талассемия 234, 537
Телархе преждевременное 644
Тестостерон 449, 460
Тестотоксикоз
– семейный 610
– спорадический 610
Триада спортсменки 541
Фактор
– роста инсулиноподобный 184
 – 1 185, 260, 314, 462
 – 2 187, 265
 – белки связывающие 196, 198
 – гены 185, 187, 194
 – история 184
 – клиренс 226
 – лечение 314

t.me/medicina_free
https://t.me/medicina_free

– рецептор 189, 194, 226
– сигналинг 226
– синтез 226
– содержание в сыворотке крови 186, 189
– структура белков 185
– тесты на генерацию 270
– транспортировка 226
– стероидогенный 30
Факторы, нарушающие состояние системы эндокринной 631
Феминизация 642
Фоллистатин 453
Химеризм 24, 56
– 46,XX/46,XY 56
Хромосома
– X 26
– инактивация 27
– Y 24
Целиакия 229, 537
Эндометриоз 416
Эпифизеолиз головок костей бедренных 311
Эстрадиол 459, 497
Эстрогены 203, 450, 459
– гонад 203
Яичник 36
– развитие 414
Янус-киназа 182
HMG-бокс 33

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Научно-практическое издание

Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Мелмед Шломо, **Полонски** Кеннет С.,
Ларсен П. Рид, **Кроненберг** Генри М.

ДЕТСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Перевод с английского под редакцией
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Зав. редакцией *А.В. Андреева*
Менеджер проекта *И.О. Ксендзова*
Выпускающий редактор *Е.А. Мартынова*
Переводчики *А.В. Витебская, В.А. Вороненко*
Редактор *И.В. Кислицина*
Корректор *М.Ю. Никитина*
Компьютерная верстка *Д.М. Ивановский*
Дизайн обложки *Д.Т. Халмурзина*
Технолог *О.А. Ильина*

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free

Подписано в печать 23.12.2019. Формат 70×100 $^1/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Объем 68,37 усл. печ. л. Тираж 1000 экз. Заказ № 11169

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12.
Тел.: (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru; http://www.geotar.ru.

Отпечатано АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.

ISBN 978-5-9704-4951-6

9 785970 449516 >

t.me/medicina_free

https://t.me/medicina_free